Aus der chirurg. Universitätsklinik zu Würzburg
(Vorstand ehemals Prof. Dr. Kappis).

Klinische Beobachtungen und experimentelle Untersuchungen zu den Störungen der Blutstillung und ihre Beeinflussung durch Hämostyptika.

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde in der Medizin

vorgelegt von

Eduard Baumann

aus

Steinheid/Thür.

1938

Dissertations-Verlag Karl J. Triltsch, Würzburg

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg.

Referent:
Herr Prof. Dr. Ernst Seifert.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Seinen lieben Eltern und Brüdern
gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543526_0099

I. Die Störungen der Blutstillung.

Zur Stillung einer Blutung ist es nötig, daß drei biologische Vorgänge ineinandergreifen und zusammenarbeiten:

1. Die Fibringerinnung.
2. Die Kontraktion des blutenden Gefäßes.
3. Die Bildung des weißen Thrombus.

Klinisch diagnostische Möglichkeiten zur Feststellung der Blutungsstörung, die bei allen drei Faktoren, bei jedem einzelnen oder kombiniert einsetzen kann, sind erfreulicherweise vorhanden.

Die Bildung des weißen Thrombus ist im wesentlichen eine Leistung der Thrombocyten. Eine Störung könnte somit leicht erkannt werden, wenn eine Verminderung der Thrombocyten vorliegt. Daneben aber kann auch diese Störung in einer verminderten Leistung der Thrombocyten zu suchen sein, wie es Glanzmann bei dem Krankheitsbild der Thrombasthenie annimmt.

Eine Minderleistung der Thrombocyten bei der Bildung des weißen Thrombus ist bisher nur von Glanzmann beobachtet worden. Die Verminderung der Thrombocyten bei der Thrombopenie durch Zählung beobachteten Frank und andere. Zwei Methoden standen zur Verfügung, deren Brauchbarkeit an anderer Stelle besprochen werden soll. Ist die Zahl der Thrombocyten unter 35 000 gegen normal 300 000 gesunken, so kommt es häufig zu spontanen Blutungen.

Klinisch kommt diese Verminderung fast regelmäßig durch eine verlängerte Blutungszeit zum Ausdruck. Daneben lassen Stauungsversuch, Reibe- und Klopfversuch den leichteren Eintritt einer Blutung gut nachweisen.

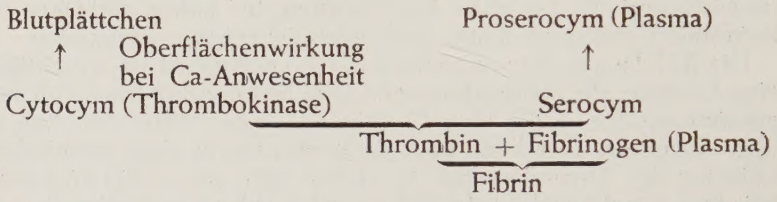
Diagnostische Möglichkeiten zur Erkennung der Kontraktionsfähigkeit des Gefäßes gibt es noch nicht.

Die Störung der Fibringerinnung findet ihren Ausdruck in der Veränderung der Blutgerinnungszeit. Daß dabei die Feststellung des Beginnes und Endes der Blutgerinnung nicht ausreichend sein kann, ist schon daraus verständlich, daß sie ja nur die Zusammenfassung und das Endergebnis einer Reihe ineinandergreifender Vorgänge darstellt. Es ist vielmehr die Beobachtung des gesamten Gerinnungsablaufes notwendig. Zur Bestimmung einer exakten, diagnostisch wertvollen Blutgerinnungszeit ist eine fein ausgearbeitete Methode notwendig. Sie ist uns in dem Verfahren von Bordet und Feissly gegeben.

A) Die Störung der Blutgerinnung.

Bei dem jetzigen Stand der Lehre von der Blutgerinnung neigt die Mehrzahl der Forscher zur Annahme eines fermentativen Charakters des Gerinnungsvorganges. Nach dieser Ansicht sind im Blute fertig vorhanden:

das Proserocym, das Fibrinogen, die Blutplättchen und die nötigen Kalksalze. Bei einer Blutung wird aus den Blutplättchen die Thrombokinase oder das „Cytocym" frei. Es erfolgt die Gerinnung nach folgendem Schema (nach Bordet):



Die Methodik beruht auf der Fermenttheorie und besteht darin, daß man 18 ccm durch 2 ccm Na-Oxalat ungerinnbar gemachtes, bei glatter Venenpunktion gewonnenes Blut durch Zentrifugieren zellfrei macht. Im Plasma suspendiert bleiben die Thrombocyten oder Blutplättchen, die durch ein abermaliges Zentrifugieren von einer Stunde bei 3000 Umdrehungen leicht erhalten werden. Das vollkommen zellfreie Plasma wird zur Hälfte mit Na Cl halbgesättigt und die andere Hälfte mit Tricalciumphosphat versetzt. Durch die Halbsättigung mit Na Cl wird das Fibrinogen ausgefällt und durch Versetzen mit Tricalciumphosphat die Vorstufe des Gerinnungsfermentes, das Proserocym, ausgeschaltet. Es wird also im ersten Falle eine Plasmalösung ohne Fibrinogen aber mit Proserocym, im anderen eine Lösung ohne Proserocym mit Fibrinogen erhalten. Im folgenden möchte ich beide Lösungen kurz als Proserocym und Fibrinogen bezeichnen. Das überschüssige Na Cl bei dem Proserocym, wie die Spuren von Tricalciumphosphat in der Fibrinogenplasmalösung werden durch 48-stündige Dialyse entfernt. Die abzentrifugierten Plättchen werden in 0,9%iger Na Cl-Lösung gereinigt, in 5 ccm suspendiert und im Eisschrank aufbewahrt. Nach 2 Tagen ist eine gute Plättchensuspension vorhanden.

So erhält man: 1. das Proserocym, 2. das Fibrinogen und die in den Plättchen enthaltene 3. Thrombokinase (Cytocym). Stellt man sich nun zur Realkalcifizierung eine n/10 $CaCl_2$-Lösung her, so hat man alle Gerinnungsagentien, die zusammengebracht eine normale Gerinnung ergeben.

Die Versuche gestalten sich nun wie folgt: 0,5 ccm Proserocym + 0,5 ccm Fibrinogen + 0,5 ccm $CaCl_2$ + 3 Tropfen Plättchensuspension werden in der vorstehenden Reihenfolge zusammengebracht. Zum Vergleich mit der Plättchensuspension benutzt man leicht Luesleberextrakt, der im Eisschrank aufbewahrt werden muß und auch zu 3 Tropfen zugesetzt wird.

Durch diese Methode ist die Möglichkeit gegeben, bei gestörter Gerinnung die Gerinnungsfaktoren durch normale zu ersetzen. So kann eine Unterwertigkeit auf den bestimmten Anteil festgelegt werden.

Werden außerdem die Thrombocyten gezählt und ein genau ausdifferenziertes Blutbild geliefert, die Blutungszeit bestimmt und evtl. die Retraktion des weißen Thrombus genau festgelegt, so ist ein annähernd genauer Einblick in die Störung der Blutstillung im einzelnen Falle möglich.

Die Bestimmung der Retraktion des weißen Thrombus ist nach den Untersuchungen von Mackuth leicht möglich und wurde regelmäßig ausgeführt.

Wo die Störung im einzelnen klinischen Falle liegt soll im nachfolgenden bei ikterischen Blutungsstörungen, bei Morbus Basedow, septischen Erkrankungen, Tumoren und einigen Blutkrankheiten beschrieben werden.

Bei allen Störungen scheint ein Kalkmangel in keinem Falle vorzuliegen, ebensowenig ein Mangel an Fibrinogen.

Vollkommener Fibrinogenmangel wurde in einigen Fällen beobachtet (Rabe-Salomon, Opitz-Frei, Risak und Timpe).

In keinem der 108 untersuchten Fälle wurde eine wesentliche Störung des Fibrinogens beobachtet, so daß lediglich Störungen beim Proserocym, bei der Thrombokinase oder unbekannter Natur, wie sie bei der ikterischen Erkrankung und beim Basedowleiden zu finden sind, vorkommen können.

a) Die Störung der Blutstillung beim Ikterus ist allgemein bekannt und vom Chirurgen sehr gefürchtet. Die ursächliche Verwandtschaft mit anderen Störungen bei akuten und chronischen Leberschädigungen ist noch nicht erwiesen, so ist auch diese Frage der Blutstillung der „cholämischen Blutung" stark umstritten. Eine Störung der Blutgerinnung ist dabei sicher im Spiel und auch bei den im letzten Jahre untersuchten Fällen beobachtet worden.

1. K. H. 47jähriger, großer Mann in etwas reduziertem Allgemeinzustand. Haut und Schleimhäute stark ikterisch.

Diagnose: Choledochusverschlußstein.

Blutuntersuchung am 13. 6. 36.

0,5 ccm Proserocym
+ 0,5 „ Fibrinogen,
+ 0,5 „ $CaCl_2$ — gerinnt in 60 Minuten
+ 3 Tr. Luesleberextrakt.

0,5 ccm Proserocym
+ 0,5 „ Fibrinogen,
+ 0,5 „ $CaCl_2$ — gerinnt in 41½ Minuten
+ 3 Tr. Plättchensuspension.

Beim Austausch des Proserocyms gegen normales war die Gerinnungszeit 36 Minuten, des Fibrinogens gegen normales 39 Minuten, der Plättchen gegen normale 41½ Minuten.

Es zeigt sich, daß keiner von den normalen Gerinnungsfaktoren einen wesentlichen Einfluß auf die Gerinnungszeit ausübte.

Es hemmten weder Proserocym noch Plättchen noch Fibrinogen die Gerinnungszeit des Normalen, die 8 Minuten betrug.

pH 7,4.

Blutbild: 88% Hb, Erythrocyten 4 900 000, Leukocyten 6 500, F. I. 0,9, Blutstatus: 1% Bas., 1% Eos., 2% Stab., 77% Seg., Lymphocyten 18%, 1% Mono.

Blutungszeit 4 Minuten.

Thrombocyten 211 000 in ccmm

Retraktion des Thrombus gelingt nicht.

Operationsvorbereitung mit Redoxon, Cebion, SangoStop. Operation in gewohnter Technik.

16. 6. 36. Morgens plötzlicher Kollapszustand, Blaßwerden der Haut und Schleimhäute. Nachblutung. Bluttransfusion von 800 ccm Cebion, Redoxon, S.St., trotzdem Absinken des Hb auf 60%. Parenchymatöse Blutung aus dem Leberbett. Bluttransfusion.

18. 6. 36. Ikterus nimmt langsam ab. 7 Ampullen S.St.

19. 6. 36. Bluttransfusion, Cebion, Redoxon, 6 Ampullen S.St.

20. 6. 36. Bluttransfusion, Cebion, Redoxon, 2 Ampullen S.St. Erneute Blutung, Dauerinfusion mit S.St., Bluttransfusion. Blutung steht nicht. Unter Zeichen der Kreislaufschwäche, die nicht zu bekämpfen war, am 24. 6. 36 gestorben.

Erneute Bestimmung der Blutungszeit 2¼ Minuten.

Am 20. 6. 36 Bestimmung der Blutgerinnungszeit.

0,5 ccm Proserocym
+ 0,5 „ Fibrinogen,
+ 0,5 „ $CaCl_2$ — gerinnt in 65 Minuten
+ 3 Tr. Luesleberextrakt.

0,5 ccm Proserocym
+ 0,5 „ Fibrinogen,
+ 0,5 „ $CaCl_2$ — gerinnt in 49 Minuten
+ 3 Tr. Plättchensuspension.

Austausch des Proserocyms gegen normales ergibt eine Gerinnungszeit von 47 Minuten, des Fibrinogens gegen normales von 49 Minuten, der Plättchen gegen normale 46,5 Minuten.

Der Austausch ergab wiederum keinen Anhaltspunkt für die Störung irgend eines Gerinnungsanteiles.

Bei dieser klinisch sehr schweren „cholämischen Blutungsstörung" handelt es sich demnach um eine Störung unbekannter Natur, da keiner der Gerinnungsfaktoren einen Anhalt für Unterwertigkeit gab.

2. I. Sch. 61jähriger, mittelgroßer Mann in gutem Ernährungs- und Körperzustand. Haut und Schleimhäute stark durchblutet und ikterisch. Skleren stark ikterisch. Schmerz in der Gegend der Gallenblase.

Diagnose: Choleocystitis, Ikterus.

2. 6. 36. Ikterus nimmt stark zu.

Blutuntersuchung am 3. 6. 36.

0,5 ccm Proserocym
+ 0,5 „ Fibrinogen,
+ 0,5 „ $CaCl_2$ — gerinnt in 71½ Minuten
+ 3 Tr. Luesleberextrakt.

0,5 ccm Proserocym
+ 0,5 „ Fibrinogen,
+ 0,5 „ $CaCl_2$ — gerinnt in 60 Minuten
+ 3 Tr. Plättchensuspension.

pH 7,3

Blutbild: Hb93%, Eryth. 5 220 000, F. I. 0,9, Leuc. 13 500, Stab. 6%, Seg. 77%, Lympho. 12%, Mono. 5%.

Blutungszeit 1¾ Minuten

Thromocyten 212 000

Retraktion gelingt nicht.

Der Austausch des Proserocyms gegen normales zeigt eine Gerinnungszeit von 53 Minuten, des Fibrinogens gegen normales 60 Minuten, der Plättchen gegen normale 62 Minuten. Normale Gerinnungszeit 7½ Minuten.

Weder Proserocym noch Fibrinogen noch Plättchen des Patienten hemmten die Gerinnungszeit des Normalen.

Auch in diesem Falle einer starken Gerinnungsstörung ist kein Anhaltspunkt für die Unterwertigkeit eines Faktors zu finden. Wiederum eine Störung unbekannter Natur.

3. S. F. 52jährige Patientin, in sehr gutem Ernährungs- und Körperzustand. Stark adipös. Haut und sichtbare Schleimhäute, Skleren stark ikterisch.

Diagnose: Choleocystitis, Ikterus.

Blutuntersuchung am 1. 7. 36.

Bei Verwendung von Luesleberextrakt 23 Minuten.

Bei Verwendung von Plättchensuspension 21 Minuten.
Blutbild: Hb 80%, Erythr. 4 000 000, F. I. 1, Leuc. 7 000, pH 7,4.
Blutungszeit: 3 Minuten
Thrombocyten: 216 400
Retraktion gelingt nicht.

Der Austausch der Gerinnungsfaktoren gegen normale von 7½ Minuten ergibt keine Anhaltspunkte für Unterwertigkeit eines Faktors. Störung unbekannter Natur.

Operation im anfallfreien Intervall.
Nachuntersuchung des Blutes am 20. 7. 36.
Luesleberextrakt 16 Minuten; Plättchensuspension 14¾ Minuten.
Gerinnung gestört, Beeinflussung keines der Gerinnungsanteile. Mit abnehmendem Ikterus geht die Gerinnungsstörung zurück.

4. O. P. Familienanamnese o. B. Seit 3 Wochen bestehender Ikterus. Starke Schmerzen im rechten Oberbauch, nach der Schulter ausstrahlend.
Diagnose: Choledochusverschlußstein.
Blutbild: Nicht krankhaft verändert.
Blutgerinnungsversuch am 12. 4. 36.

0,5 ccm Proserocym + 0,5 „ Fibrinogen, + 0,5 „ $CaCl_2$ + 3 Tr. Luesleberextrakt.	gerinnt in 15 Minuten
0,5 ccm Proserocym + 0,5 „ Fibrinogen, + 0,5 „ $CaCl_2$ + 3 Tr. Plättchensuspension.	gerinnt in 16 Minuten

Der Austausch der Faktoren ergibt normale Wertigkeit aller Gerinnungsanteile. Die Gerinnungszeit des normalen Patienten von 8 Minuten wird weder durch Proserocym noch Fibrinogen, noch durch Plättchen beeinflußt.
Es handelt sich um eine geringe Störung der Gerinnung bei normalen Gerinnungsanteilen, unbekannter Natur.

Herausfallend aus dem Rahmen dieser Beobachtungen sind die Fälle S. P. und L. K., wo es sich bei geringer Verzögerung der Blutgerinnung um eine Störung des Proserocyms handelt.
Lenggenhager nimmt diese Störung bei lange andauerndem Ikterus in der Regel an.
Es sei aber darauf hingewiesen, daß es sich in beiden Fällen um eine gleichzeitig bestehende Tumorerkrankung handelt, bei der, wie noch gezeigt werden soll, die Störung lediglich beim Proserocym zu finden ist. Ob die Störung in diesen Fällen darauf zurückzuführen ist, ist nicht zu entscheiden.

An Hand dieser 6 Untersuchungen wurden folgende Feststellungen gemacht:

1. Um eine Störung der Plättchenzahlen handelt es sich sicher nicht. Alle Zahlen der Untersuchten sind normal.
2. Die Blutungszeit kann normal oder verlängert sein. Fall 1 zeigt eine deutliche Verlängerung von 4 Minuten und Fall 3 eine solche von 3 Minuten.
3. Die Störung der Gerinnung ist entweder bei keinem der 3 Faktoren zu finden, oder aber liegt beim Proserocym.
4. Die Retraktionsprobe des Thrombus gelingt nicht.

Zur Klärung der inneren Ursache der Störung der Blutgerinnungszeit sind eine Reihe Untersuchungen angestellt worden.

Daß Galle die Gerinnung in vitro hemmt, ist lange bekannt. Es ist Mackuth gelungen, die Gerinnungsverzögerung durch Galle als eine Störung der Serocym- und Thrombinbildung zu erklären. Nach der Bildung des Thrombins ist sie ohne Einfluß auf die Gerinnung.

Die Gerinnungsstörung in vivo wurde vielfach den gallensaueren Salzen zugeschrieben. Es ist aber durch Petrén und Morawitz betont worden, daß die im Reagenzglas nötige Minimalkonzentration von 0,2—0,5% nie im Blute erreicht wird. Wildgans hat nachgewiesen, daß es sich auch nicht um eine Störung durch Cholesterin oder Bilirubin handeln kann. Für eine vielfach angenommene Fibrinogenverminderung ist in den 6 vorliegenden Fällen und auch in 26 von Kappis beobachteten Fällen kein Anhaltspunkt gegeben.

Auch Kalkmangel ist sicher nicht die Ursache der Gerinnungsstörung. Die Ergebnisse in den ersten 4 Beobachtungen der eigenen Untersuchungen sowie die 26 von Kappis beschriebenen Krankheitsfälle gaben Anlaß zu einer Annahme einer Gerinnungsverzögerung durch eine Ursache, die im Blute vorhanden ist und das Zusammenwirken der an sich normalen Gerinnungsfaktoren verhindert.

In vitro wurde bei den Kranken gefunden, daß die erste Bildung des Fibrinfadens relativ rasch auftritt, daß aber sehr langsam ein festes Zusammenfügen der einzelnen Fäden statt hatte. Diese Erscheinung wurde auch gesehen, wenn zu einem normalen Gerinnungsgemisch von 7—8 Minuten Gerinnungszeit eine n/80 Citronen- oder Milchsäure von pH 3,6 bzw. 2,59 zugegeben wurde. Das makroskopische Bild erweckte den Eindruck einer Störung in der Fibrinbildung, die auch von Kugelmaß, als durch Säure hervorgerufen, angenommen wird.

Nach seiner Angabe nimmt der Zusammenhang der Fibrillen auf der sauren Seite immer mehr ab. Die Schädigung im

Gerinnungsgemisch richtet sich dabei nicht auf das Thrombin, sondern auf die Fibrinbildung.

Im Gegensatz dazu wurde in vitro eine Gerinnungsverzögerung in der Bildung des Serocyms und des Thrombins durch Säure festgestellt. Ist das Thrombin gebildet, so tritt keine Verzögerung der Gerinnung mehr auf.

Der Versuch gestaltet sich wie folgt.

Bei Gemischen mit bekannter Gerinnungszeit wurden 3 Tropfen n/80 Citronen- oder Milchsäure zugegeben.

Beispiel:

0,5 ccm Proserocym
+ 0,5 „ $CaCl_2$
+ 3 Tr. Citronensäure.

Nach 10 Minuten
+ 0,5 ccm Fibrinogen } gerinnt nach 21 Minuten.
+ 3 Tr. Plättchensuspension.

Störung der Serocymbildung durch Säurezusatz.

0,5 ccm Proserocym
+ 0,5 „ $CaCl_2$

Nach 10 Minuten
+ 0,5 ccm Fibrinogen
+ 3 Tr. Citronensäure } gerinnt nach 14¼ Min.
+ 3 Tr. Plättchensuspension.

Gerinnungsverzögerung durch Störung der Thrombinbildung durch Säurezusatz.

0,5 ccm Proserocym
+ 0,5 „ $CaCl_2$
+ 3 Tr. Plättchensuspension.

Nach 10 Minuten
+ 0,5 ccm Fibrinogen
+ 3 Tr. Citronensäure } gerinnt in 1½ Minuten.

Keine Störung der Fibrinbildung durch Säurezusatz.

Dieses Ergebnis ließ eine Störung der Gerinnung durch Änderung der Acidose in vitro annehmen. Zum Ausdruck kam diese Tatsache ebenfalls in den pH-Werten des Gerinnungsgemisches dieser Kranken.

Das normale pH bewegte sich bei ungefähr 100 untersuchten Fällen in den Grenzen zwischen pH 7,45—7,4. Dagegen ergaben die Messungen in vorliegenden Untersuchungen ein pH von 7,35—7,3.

Die Werte wurden mit der Gaskette bestimmt.

Zum Vergleich wurden die Gerinnungsgemische von Menschen mit normaler Gerinnungszeit mit Citronen- und Milchsäure durch tropfenweise Zugabe auf die gleichen pH-Werte eingestellt. Es wurden gleiche Verzögerungen von 30—60 Minuten beobachtet.

Es war naheliegend diese Störung der Gerinnung durch Zugabe von Alkali auszugleichen zu versuchen. Die Versuchsanordnung gestaltet sich nun so, daß zu 0,5 ccm Fibrinogen + 0,5 ccm Proserocym + 0,5 ccm $CaCl_2$ + 3 Tropfen Plättchensuspension + 3 Tropfen Säure 0,5 ccm Alkali zugegeben wurde. Die Störung der Gerinnung war in allen Fällen vollständig auszugleichen.

Ebenso berichtet Kappis von seinen 26 beobachteten Kranken.

Die Alkalisierung darf eine bestimmte Höhe des pH nicht überschreiten, da jenseits des pH-Wertes 7,8 gleichfalls eine Verzögerung der Blutgerinnung eintritt. Kugelmaß weist darauf hin und findet die günstigsten Werte bei einer Titrationsalkaleszens von pH 7,75.

Diese Versuche in vitro verlangten eine Klärung der Verhältnisse in vivo. Ausgehend von der Annahme, daß es sich um eine Störung der Blutstillung durch Verschiebung des physikalisch-chemischen Gleichgewichtes, die wiederum ihre Ursache in einer Schädigung oder einem Ausfall der Leber hat, nach der sauren Seite handelt, wurde Menschen mit normalen Gerinnungsverhältnissen n/80 Citronen- oder Milchsäure in geringen Mengen eingespritzt.

Die Ergebnisse waren eindeutig und ergaben eine starke Verzögerung der Gerinnung bei Gaben über 3,5 ccm Säure intravenös. Die Verzögerung fand ihre Erklärung weder durch Unterwertigkeit des Proserocyms, noch des Fibrinogens oder der Plättchen. Auch der Einfluß eines Faktors auf normale Gerinnungsanteile war nicht zu beobachten.

Adler und Jablonski haben darauf hingewiesen, daß Leberschädigungen mit einer Verminderung der Alkalireserve einhergehen.

Gestützt auf diese Tatsache ist soviel jedenfalls sicher, daß die Blutgerinnungsstörung beim Ikterus zu identifizieren ist mit einer Verzögerung der Blutgerinnung von Patienten mit normaler Gerinnungszeit, hervorgerufen durch Injektion von größeren Mengen Säure verschiedener Art.

Kappis gibt an, daß ihm diese Blutgerinnungsverzögerung, auch in vivo zu beseitigen gelungen ist. Ebenfalls durch Zugabe von Alkali. Daraus resultieren therapeutische Vorschläge. Er empfiehlt zur Bekämpfung der Blutgerinnungsstörung Gaben von Natrium bicarbonicum nach folgender Vorschrift:

Natrium bicarbonicum, täglich 20 g per os oder intravenös

3—4 Tage vor Operationen und dann noch weiter nach der Operation.

Größere therapeutische Hoffnung setzte die Chirurgie in den letzten Jahren auf die blutgerinnungsbeschleunigende Fähigkeit von Hämostyptica wie Sango Stop (S. St.) und Vitamin C. Da sie sich als Präparate stark sauren Charakters erwiesen, so war im Falle der „cholämischen Blutung" wenig zu erwarten. Gab man zur sauren Lösung abermals Säure, so mußte die Gerinnungszeit eine abermalige Verzögerung erfahren. So gibt denn auch die Krankengeschichte vom Fall 1 ein deutliches Bild des Versagens von S. St., ebenso wie des Vitamin C in Form von Redoxon und Cebion. Die therapeutischen Möglichkeiten sollen im Zusammenhang näher besprochen werden und seien an dieser Stelle nur kurz erwähnt.

Es scheint mir aber durchaus zweifelhaft, ob mit der Beseitigung der Verlängerung der Blutgerinnungszeit die Blutungsneigung ganz aufgehoben ist. Es dürfte beim Ikterus mit Blutungsneigung noch ein anderer innerer Grund vorliegen, der sich schon in den Haut- und Schleimhautblutungen zu erkennen gibt.

Frank will den Mechanismus der Blutung bei der „hepatischen Pseudohaemophilie" darauf zurückführen, daß die Retraktion des Thrombus ausbleibt, oder wenigstens all zu locker gefügt ist. Es sei zwar nach eigenen Untersuchungen sicher, daß die Thrombocytenzahlen auch bei sehr lange anhaltendem Stauungsikterus nicht verringert seien, man wisse aber, daß reichlich thrombocytenführendes Blut sich verhalten kann wie ein thrombopenisches.

Daß die Retraktion des Thrombus zweifelsohne eine Funktion der Blutplättchen ist, ist durch Fonio bekannt und auch von Mackuth erneut, auch bei Benutzung der Methodik von Bordet, bestätigt. Der Verfasser selbst hat die Ergebnisse von Mackuth nachgeprüft und in Bezug auf die Retraktion gleiche Ergebnisse gehabt. Danach geschieht diese umso rascher und ausgiebiger, je größer die Zahl der Thrombocyten ist. Diese Bedingung ist auch in den untersuchten Fällen erfüllt, wo keine Verringerung der Plättchenzahlen festgestellt wurde. Ein anderer Umstand kann aber die Retraktion hinten anhalten: die Acidität. Ausgedehnte Untersuchungen über die Retraktion des Thrombus hatten das Ergebnis, daß in saurer Lösung die Retraktion überhaupt nicht eintritt. Nun ist die Titrationsalkaleszenz bei ikterischer Blutungsneigung deutlich nach der sauren Seite hin verschoben, es wäre also ein Anhaltspunkt für die Richtigkeit der Überlegung gegeben.

In vollkommen moderner Überlegung kommt mein hochverehrter Referent, Herr Prof. Seifert, zu dem Schluß, die Blutungsstörung beim Ikterus als eine Avitaminose aufzufassen.

Zur Klärung dieser Frage mit Vitamin C wurden nach dem Verfahren von G. H. Falk, K. O. Gedda, und E. F. Gothini Untersuchungen angestellt. Es beruht auf Zählung der Petechien in der Ellenbeuge, die in einem Kreis von 6 cm Durchmesser, nach Anlegen einer Blutdruckmanschette mit einem Druck von 50 mm Hg für die Dauer von einer halben Stunde, zu finden sind. Mehr als 8 Petechien zeugen für einen deutlich herabgesetzten Vitamin C-Gehalt. Bei den untersuchten Fällen wurde keine Vermehrung der Petechien über die Normalzahl von 4 Stück gefunden.

Wenn der Zuverlässigkeit des Verfahrens volles Vertrauen geschenkt werden darf, so mögen dennoch diese wenigen Untersuchungen kein endgültiges Urteil erlauben, ob es sich im Falle des Ikterus tatsächlich um einen Vitamin C-Mangel handelt oder nicht. In diesen 6 Untersuchungen jedenfalls konnte er nicht bestätigt werden.

Seifert nimmt einen Mangel an Vitamin D an. Leider war es nicht möglich eine geeignete Methode zu finden, die den Mangel im Körper anzeigt. Trotzdem geben therapeutische Erfolge dieser Annahme nicht unrecht.

Es werden Erfolge mit Nateina Llopis berichtet, die ja Vitamin A, B, C, D enthalten soll.

Außerdem ist es dem Verfasser gelungen mit AT 10 die Blutungsneigung beim Ikterus zu beeinflussen. Da es sich dabei um ein bestrahltes Ergosterin handelt, ist diese Annahme sicher nicht unbegründet.

Zusammenfassend wäre zu sagen, daß die Blutungsneigung neben der Gerinnungsstörung, die phvsikalisch-chemischer Natur sein kann, auf einer mangelnden Retraktion des Thrombus beruht. Für die Annahme einer C-Avitaminose kann nach unseren Untersuchungen kein Anhaltspunkt gefunden werden. Therapeutische Erfolge stützen die Annahme einer D-Avitaminose.

b) Gerinnungsstörung beim Basedowleiden.

Die Gerinnungsverzögerung ist allgemein bekannt und vom Chirurgen stark gefürchtet, in ihrer inneren Ursache aber nicht geklärt. Schaltmann kommt zu dem Ergebnis, daß erst eine starke Dysfunktion der Schilddrüse nötig ist, um eine deutliche Störung der Blutgerinnung hervorzurufen.

Bei den 3 beobachteten Fällen wurden erhebliche Gerinnungsstörungen festgestellt. Die klinischen Erscheinungen des Morbus Basedow waren sehr gut ausgeprägt.

1. Gerinnungsuntersuchungen am 12. 4. 36.

0,5 ccm Proserocym
+ 0,5 „ Fibrinogen, gerinnt in 21 Minuten
+ 0,5 „ $CaCl_2$

+ 3 Tr. Luesleberextrakt.
0,5 ccm Proserocym
+ 0,5 „ Fibrinogen,
+ 0,5 „ $CaCl_2$ gerinnt in 19 Minuten
+ 3 Tr. Plättchensuspension.

Blutungszeit 1½ Minuten,
pH 7,35
Thrombocyten 271 320.
Blutbild: Erythr. 4 270 000, Leukoc. 7400, Hb 81%, F. I. 0,94.

Der Austausch der Faktoren gegen normale von 7½ Minuten Gerinnungszeit ergibt weder eine Unterwertigkeit des Proserocyms noch des Fibrinogens oder der Plättchen.

Es handelt sich also in diesem Falle um eine Störung unbekannter Natur. Bei Zugabe von 0,5 ccm Alkali: Gerinnungszeit 10 Minuten.

2. Eine Blutgerinnungsstörung von besonderem Interesse gibt folgende Beobachtung.

P. K. 22jähriger Patient in ausreichendem Ernährungs- und Körperzustand. Beide Lappen der Thyreoidea sind vergrößert, etwa hühnereigroß. Grundumsatz + 45%.

Mit 19 Jahren bemerkte der Kranke Anschwellen der Schilddrüse, die sich auf Jodgaben wieder verliert. Wegen Luftmangel, Beklemmungsgefühle, Anschwellen der Knöchel, starkem Herzklopfen und starker Gewichtsabnahme sucht der Kranke die Klinik zum Zwecke der Operation auf.

Blutbild: Eryth. 5 081 000, Hb 82%, F. I. 0,8, Leukoc. 4100, Eos. 1%, Seg. 36%, Lymphoc. 59%.
Thrombocyten 134 680.
pH 7,2.
Blutungszeit: 2½ Minuten.

Gerinnungsuntersuchung am 3. 3. 36.

0,5 ccm Proserocym
+ 0,5 „ Fibrinogen,
+ 0,5 „ $CaCl_2$ gerinnt in 27¼ Minuten.
+ 3 Tr. Luesleberextrakt.

0,5 ccm Proserocym
+ 0,5 „ Fibrinogen,
+ 0,5 „ $CaCl_2$ gerinnt in 25 Minuten.
+ 3 Tr. Plättchensuspension.

Beim Austausch des Proserocyms durch normales wird die Gerinnungszeit 9¾ Minuten, des Fibrinogens durch normales 18¼ Minuten, der Plättchen gegen normale 24 Minuten.

Die Gerinnungszeit des Normalen von 9½ Minuten wurde durch das Fibrinogen des Kranken beeinflußt. Die Zeit betrug 14 Minuten.

Demnach handelt es sich hier um eine Störung des Proserocyms und gleichzeitig des Fibrinogens. Besonders bemerkenswert ist die deutliche Einwirkung des geschwächten Fibrinanteils auf die Blutgerinnungszeit des Normalen, zum anderen aber die durchaus normale Wertigkeit der Plättchensuspension trotz einer ziemlichen Verminderung der Thrombocytenzahl.

3. Gerinnungszeit bei Verwendung von Luesleberextrakt 16 Min.
Gerinnungszeit bei Verwendung von Plättchensuspension 15 Min.

Leichte Störung der Gerinnung bei normaler Blutungszeit von 1¼ Minuten und normaler Plättchenzahl (260 400 Plättchen im cmm). Die Störung ist durch eine Unterwertigkeit eines der Faktoren zu erklären, da beim Austausch weder das Proserocym noch das Fibrinogen noch die Plättchen des Normalen eine Änderung der Blutgerinnungszeit hervorrufen.

Die Gerinnungszeit läßt sich in vitro durch Alkalizusatz ausgleichen und beträgt 8¼ Minuten

Die geringe Zahl der Untersuchungen läßt es nicht zu, einen Schluß auf die innere Ursache der Störung zu ziehen, zumal der Fall 2 aus dem Rahmen der beiden anderen Beobachtungen vollständig herausfällt. Die oft gehegte Annahme, daß die Gerinnungsstörung beim Basedowiker lediglich durch eine Störung im Säurebasenhaushalt hervorgerufen sei, ist durch dieses Ergebnis erschüttert. Sicher ist nebenher eine andere Ursache vorhanden, die in relativ kurzer Zeit eine Störung des einzelnen Gerinnungsanteiles bewirken kann.

Der Versuch, durch eine täglich wiederholte Einspritzung von 1 ccm n/80 Citronensäure für 10 Tage die Störung eines Faktors zu erreichen, ist nicht gelungen. Dies könnte mit einiger Wahrscheinlichkeit für die Annahme einer störenden Ursache neben der Verschiebung im Säurebasengleichgewicht sprechen.

Von besonderem Interesse war für diese Gerinnungsstörung die Beeinflussung durch Sango Stop.

Die Einspritzung konnte aus besonderen Gründen nur im Falle K. vorgenommen werden und ergab eine überaus gute Beschleunigung:

Die Gerinnungszeit war 40 Minuten nach Injektion vn 10 ccm Sango Stop:

0,5 ccm	Proserocym	
+ 0,5 „	Fibrinogen,	gerinnt in 14 Minuten.
+ 0,5 „	$CaCl_2$	
+ 3 Tr.	Luesleberextrakt.	
0,5 ccm	Proserocym	
+ 0,5 „	Fibrinogen,	gerinnt in 16½ Minuten.
+ 0,5 „	$CaCl_2$	
+ 3 Tr.	Plättchensuspension.	

Beim Austausch der Faktoren gegen normale Gerinnungsanteile war beim Austausch des Proserocyms eine Gerinnungszeit von 20 Minuten, des Fibrinogens eine Zeit von 19 Minuten und der Plättchen eine Zeit von 16 Minuten festzustellen. Die Gerinnungszeit des Normalen betrug 10 Minuten.

Durch die Injektion des Sango Stop wurde nach Dauer von 40 Minuten die Förderung keins der Gerinnungsanteile hervorgerufen. Die Förderung muß vielmehr in einer Beschleunigung des Zusammenwirkens der einzelnen Teile gesucht werden.

Die therapeutische Verwendbarkeit des S. St. in Fällen von Morbus Basedow ist also angezeigt und zur Prophylaxe in der vorgeschriebenen Form durchaus zu begrüßen.

c) Blutgerinnungsstörung bei Tumoren.

Sie ist im Schrifttum sehr selten hervorgehoben. Obwohl dem Operateur weitgehendst bekannt, kann sie oft zu schweren Zwischenfällen bei Operationen führen.

In Ermangelung eigener Beobachtungen sei es mit gütiger Erlaubnis von Herrn Prof. Dr. Kappis gestattet, einen besonders hervorstehenden Fall aus dem Kranze seiner Erfahrungen wiederzugeben.

Einer 51jährigen Kranken im guten Allgemeinzustand mit höchstens geringer Anämie wurde ein Carcinom am Übergang des Colon desc. ins Sigmoid in örtlicher Betäubung entfernt. Technik wie gewöhnlich. Die Operation verlief besonders glatt und ungestört, sodaß man nachher ein so sicheres Gefühl wie selten hatte, daß nun alles gut gehen müsse. Umso größer war die Überraschung, als nach einigen Stunden gemeldet wurde, die Frau blute. Alle in Betracht kommenden Mittel wurden angewandt, aber alles half nichts. Auch die Eröffnung der Wunde mit Tamponade des retroperitonialen Wundgebietes und Bluttransfusion versagten. Die Frau starb in der Nacht.

Wöhlisch zitiert die Arbeiten von Rud und Allen, die bei einer Anzahl von Tumorerkrankungen Blutgerinnungsstörungen feststellten.

Im Gegensatz dazu findet Lenggenhager, daß die Gerinnungszeit bei Tumorerkrankungen in jedem Falle normal sei.

Er nimmt bei blutenden gefäßreichen Tumoren lediglich eine mangelhafte Gefäßfunktion an, etwa im Sinne einer mangelnden Kontraktilität.

Die eigenen Untersuchungen erstrecken sich über 65 in der Chirurgischen Klinik angelaufene Fälle. Davon hatten 26 Kranke Störungen der Gerinnung sowohl leichterer wie schwerer Natur. Die

Gerinnungszeiten der Untersuchten sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Daraus resultieren folgende Feststellungen:

Die Blutungszeit ist normal, bewegt sich in den Grenzen zwischen 1 und 2 Minuten.

Die Zahl der Blutplättchen zeigt keine krankhafte Veränderung. Es wurde keine Unterwertigkeit der Zahl festgestellt, wohl aber in einigen Fällen eine Unterwertigkeit der Thrombokinase. Nach Ansicht des Verfassers sind aber dafür die Thrombocyten nicht verantwortlich zu machen, worauf im zweiten Teile der Arbeit näher eingegangen werden soll.

Die Retraktionsprobe des Thrombus gelang fast durchweg. Die Zeit, die dazu nötig war, betrug in einzelnen Fällen bis zu 1½ Stunden.

Die Gerinnungsprobe, die mit Plättchensuspension und Vergleich mit Luesleberextrakt vorgenommen wurde, ergibt Zeiten, die sich in den Grenzen zwischen 13 und 30 Minuten bewegen.

Von besonderer Bedeutung ist die Gerinnungsstörung beim Krankheitsbild des Sarkoms, nur in einem Falle war die Gerinnung nicht gestört.

Bei den Carcinomen, die alle histologisch bestätigt waren, sind Störungen lediglich bei den weiter fortgeschrittenen bereits zerfallenden und geschwürigen Tumoren zu finden.

Beim Austausch der Gerinnungsfaktoren wurde bei allen Kranken eine Störung des Proserocyms beobachtet. Daneben fanden sich leichte Störungen des Fibrinogens und der Thrombokinase. Es ist bei der gegenwärtigen Unkenntnis des Entstehungsortes und der Art der Entstehung dieser Anteile nicht möglich, den tiefsten Grund dieser Gerinnungsveränderung festzustellen. Außerdem bleibt zu entscheiden, ob es sich um eine Störung qualitativer oder quantitativer Natur handelt. Neben dieser Störung im Anteile handelt es sich sicher außerdem um eine Veränderung im physikalisch-chemischen Gleichgewicht, da die Gerinnungsstörung in vitro zum Teil durch Alkali auszugleichen war.

Die Gerinnungsstörung nimmt mit zunehmendem Zerfall des Tumors zu. Leider kann dazu nur ein Fall angeführt werden. M. K. mäßig kräftig gebaute Frau, 72jährig, die mit stark ulcerierendem Nasen-Ca in die Klinik kommt. Die Blutgerinnungsbestimmung am 2. 3. 36, zeigt:

Tabelle der gestörten Blutgerinnungen bei Tumor-Erkrankung.

Name	Diagnose	Gerinnungszeit Lu-le Min.	Plätt. Min.	Thrcyt.	Störung des Anteils	Bl Zt. Min.
Lieb	Sarkom (Arm)	21	21,5	464520	Pros.u.Pl.	2
Vogt	Ca (Mammae)	13,75	15	286512	Pros.u.Pl.	1
Feuerbach	Ca (Hepatis)	26,75	27	301000	Pros.Fib.u.Pl.	3
Vogel	Sa (Kiefer)	12,75	13	298600	Pros.u.Pl.	1
Grimm	Sa (Femuris)	20	18	135600	Pros.u.Pl.	2
Pröschel	Ca (Ventric.)	22	16	212900	Pros.u.Pl.	1
Fehrer	Ca (Ventric.)	15,75	16,75	530200	Pros.u.Pl.	2
Ortloff	Ca (Vulvae)	15	13	213900	Pros.u.Pl.	2
Lindner	Ca (Recti)	14,5	14,75	281450	Pros.	2
Richter	Ca (Ventric.)	16	12,5	186420	Pros.	3
Helm	Ca (Recti)	33	26,75	217200	Pros.Fib.u.Pl.	2
Morath	Ca (Recti)	19	16	191420	Pros.	3
Albrecht	Sa (Bauch)	24	17,75	219340	Pros.u.Pl.	2
Gibbes	Ca (Pancreat.)	17	14	281412	Pros.u.Pl.	3
Herold	Ca (Recti)	19,5	15,75	181600	Pros.u.Pl.	2
Romeis	Ca (Recti)	15,75	16	340920	Pros.u.Pl.	1
Berberich	Ca (Ventric.)	15	16	197800	Pros.u.Pl.	2
Weber	Ca (Schulter)	12	19	316840	Pros.u.Pl.	3
May	Ca (Prostata)	14	17,25	171400	Pros.u.Pl.	2
Amand	Sa (Brust)	18	17	316900	Pros.u.Pl.	3
Baumann	Ca (Recti)	19	18	241212	Pros.	2
Franz	Ca (Haut)	15	13	170800	Pros.	2
Stern	Ca (Colon)	19	18	219304	Pros.u.Pl.	3
Kleinfell	Ca (Hepatis)	20	18	71480	Pros.u.Pl.	18
Duhn	Ca (Mammae)	22	19	226430	Pros.Fib.u.Pl.	2
Müller	Sa (Hals)	18	15,75	260900	Pros.Fib.u.Pl.	2
Geier	Ca (penis)	17	16	318420	Pros.Fib.u.Pl.	1
Wagner	Ca (Ventric.)	19	20	218604	Pros.u.Pl.	2
Friedrich	Ca (Haut)	21	19	340420	Pros.Fib.u.Pl.	2
Walcher	Ca (Ventric.)	19	20	214700	Pros.Fib.u.Pl.	2

0,5 ccm Proserocym
+ 0,5 „ Fibrinogen,
+ 0,5 „ $CaCl_2$ — gerinnt in 15 Minuten.
+ 3 Tr. Luesleberextrakt.

0,5 ccm Proserocym
+ 0,5 „ Fibrinogen, — gerinnt in 14 Minuten.
+ 0,5 „ $CaCl_2$
+ 3 Tr. Plättchensuspension.

Blutbild: Eryth. 4 200 000, Hb 80%, F. I. 0,9, Leukoc. 7300.

Blutungszeit: 2 Minuten.

Thrombocytenzahl: 218 400, die Retraktion gelingt.

Da die Patientin sich gegen eine Operation sträubt, wird sie entlassen, kommt aber nach 8 Wochen in stark verschlimmertem Zustand wieder, da das Ca-Ulcus stark zu bluten begonnen hat. Mit Gefäßunterbindung und üblicher Injektion von S. St. und Vitamin C wird die Blutung zum Stillstand gebracht.

Nachdem die Wirkung des Mittels abgeklungen ist, erneute Blutgerinnungsuntersuchung. 10 Tage nach Neueintritt. Es wird gefunden:

0,5 ccm Proserocym
+ 0,5 „ Fibrinogen,
+ 0,5 „ $CaCl_2$ — gerinnt nach 26 Minuten
+ 3 Tr. Luesleberextrakt

0,5 ccm Proserocym
+ 0,5 „ Fibrinogen,
+ 0,5 „ $CaCl_2$ — gerinnt nach 25½ Minuten
+ 3 Tr. Plättchensuspension.

Von besonderer Schwierigkeit für den chirurgischen Eingriff ist die Gerinnungsstörung bei der Carcinom-Erkrankung, wenn neben dieser Störung der Gerinnungszeit eine starke Verlängerung der Blutungszeit durch thrombopenische Zustände einhergeht. Sie machen oft eine Operation unmöglich. Dazu folgende Feststellung:

A. F. Wenig kräftig gebaute Frau im deutlich herabgesetzten E. und K.-Zustand. Schleimhautblutung bei geringfügiger Berührung. Seit Januar 1936 anfallweise Schmerzen im rechten Oberbauch. Auf der rechten Bauchseite fühlt man bis querfingerbreit unterhalb des Nabels einen derben höckerigen Tumor, der sich beim Atmen verschiebt (vergrößerte Leber).

Es handelt sich klinisch um ein ausgedehntes von der Gallenblase ausgehendes Carcinom, das die Leber bereits weitgehend ergriffen hat. Thrombopenie. Auf Wunsch entlassen.

Untersuchung der Blutgerinnung am 19. 5. 1936.

0,5 ccm Proserocym
+ 0,5 „ Fibrinogen,
+ 0,5 „ $CaCl_2$ — gerinnt in 20 Minuten
+ 3 Tr. Plättchensuspension.

0,5 ccm Proserocym
+ 0,5 „ Fibrinogen,
+ 0,5 „ $CaCl_2$ — gerinnt in 18 Minuten
+ 3 Tr. Luesleberextrakt

Beim Austausch des Proserocyms gegen normales beträgt die Gerinnungszeit 7¾ Minuten, des Fibrinogens gegen normales 13¾ Minuten, der Plättchen gegen normale 13 Minuten. Die Gerinnungszeit des Normalen beträgt 7½ Minuten.

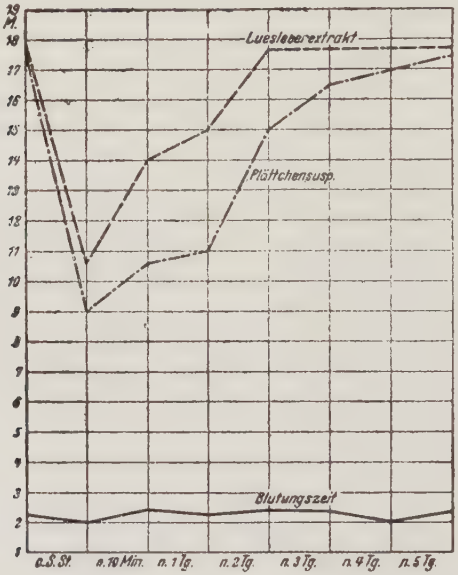
Blutbild: Hb 78%, Eryth. 4 380 000, F. I. 0,9, Leukoc. 9300, Thromboc. 71 200.

Blutungszeit: 18 Minuten, Retraktion gelingt.

Es handelt sich um eine Störung der Blutgerinnung, um eine Störung des Proserocyms. Beim Austausch gelingt es, die Störung vollkommen zu beseitigen. Nebenher läuft ein deutlicher thrombopenitischer Zustand, der durch die hohe Blutungszeit zum Ausdruck kommt.

Die Frage der therapeutischen Beeinflussung der Blutgerinnungsstörung ist wichtig. Versuche mit S. St. und Vitamin C zeigten günstige Erfolge, sodaß beide Präparate sehr zu empfehlen sind. Die in Kurve I angegebene Beschleunigung der Gerinnungszeit umfaßt auch Fälle mit Blutungen carcinomatöser Kranker. Versager wurden mit beiden Mitteln nicht beobachtet.

Kurve I: bei krankhaft verlängerter Gerinnungszeit.
(nach Injektion von 30 ccm S. St.)



d) Gerinnungsstörung bei septischen Erkrankungen sind bekannt und werden bei eitriger Infektion, schwerer Osteomyelitis, Sepsis häufig beobachtet. Sie haben ihre Ursache sicher in einer Störung der Blutgerinnung. Es kamen 26 Fälle zur Untersuchung, wobei 10 Kranke eine Störung der Blutgerinnungszeit hatten.

Die Ergebnisse zeigt Tabelle II.

Es handelt sich bei den Patienten mit positiven Befunden meist um schwere Krankheitsbilder verschiedener Ursache, so Tetanus, Gasbrand, Osteomyelitis.

Bei den schweren septischen Infektionen trat die Gerinnungsstörung bereits nach wenigen Tagen in Erscheinung.

Dazu Krankengeschichte F. R. Mittelgroßer Mann im guten Ernährungs- und Körperzustand. Gasbrand des rechten Beines. Amputation. Nach zwei Tagen starke Anämie.

Blutbild: Hb 64%, Erythr. 3 800 000, Leukoc. 14 900, F. I. 1.
Blutungszeit: 2¼ Minuten.
Thrombocytenzahl: 246 400.

Gerinnungsversuch am 18. 2. 36. 2 Tage nach Einlieferung.

0,5 ccm Proserocym
+ 0,5 „ Fibrinogen,
+ 0,5 „ $CaCl_2$ — gerinnt in 19 Minuten
+ 3 Tr. Luesleberextrakt

0,5 ccm Proserocym
+ 0,5 „ Fibrinogen,
+ 0,5 „ $CaCl_2$ — gerinnt in 20 Minuten
+ 3 Tr. Plättchensuspension.

Tabelle der gestörten Blutgerinnungen bei septischen Erkrankungen.

Name	Diagnose	Gerinnungszeit		Thrcyt.	Störung des Anteils	Bl. Zt.
		Lu-le Min.	Plätt. Min.			Min.
Kiesel	Osteomyelitis	16	15,25	218740	Pros.u.Pl.	1,25
Hämmel	Gasbrand	19	20	246400	Pros.u.Pl.	2
Schwesinger	Kiefer-Osteom.	15	14,5	314120	Pros.u.Pl.	2
Rathgeber	Osteom.(femur)	12,5	16,75	198400	Pros.Fib.u.Pl.	1
Hemmerich	Tetanus	16	14,5	164500	Pros.	2
Simon	Osteom.(Bein)	14	13,75	230820	Pros.	1
Pyther	Sepsis	26	24	218360	Pros.u.Fib.	2
Leisentritt	Osteom.(Arm)	19	16	321460	Pros.	1
Kozel	Osteom.(Bein)	16	17	229430	Pros.	2
Meyer	Tetanus	19	21	460300	Pros.u.Pl.	2

Der Austausch des Proserocyms gegen normales ergab eine Gerinnungszeit von 9 Minuten, des Fibrinogens gegen normales von 21 Minuten, der Plättchen gegen normale von 16 Minuten.

Die Retraktion des Thrombus gelingt.

Deutliche Störung des Proserocyms, leichte Störung der Plättchen.

Anders verhält sich der Gerinnungsvorgang bei Osteomyelitis. Erst jahrelange Prozesse führen zu einer deutlichen Störung der Gerinnung, die sehr oft durch starke Blutung der schlecht granulierenden Wunden zum Ausdruck kommt. Es läßt sich über die Ergebnisse der Tabelle II feststellen: Die Blutungszeit kann normal und verlängert sein.

Bei der Blutgerinnungsverzögerung handelt es sich um eine Störung des Proserocyms.

Herausfallend ist der Fall Rathgeber, wo auch eine geringe Störung des Fibrinogens vorhanden war.

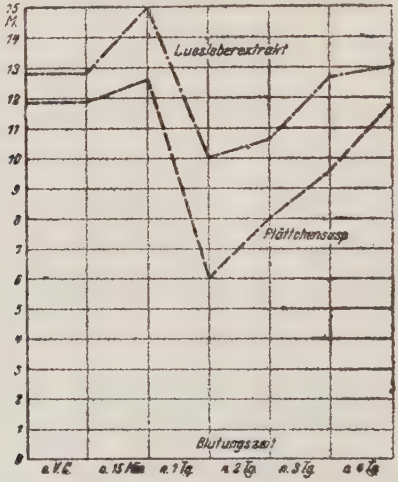
Die Gerinnungsstörungen waren leichterer und schwerer Natur. Das Blutbild ergibt häufig eine sekundäre Anämie.

Die Thrombocyten sind normal, bewegen sich in den Grenzen zwischen 100 und 300 000.

Die Retraktion des Thrombus gelingt in normaler Zeit.

Es ist auffallend, daß die Störung der Gerinnung, gleich der Störung bei Tumoren, beim Proserocym zu finden ist, über dessen Herkunft wir bis heute nichts wissen. Untersuchungen in dieser Richtung kämen also wiederum auf bloße Vermutung heraus. Es bleibt nebenbei zu untersuchen, ob wiederum die Störung quantitativer oder qualitativer Natur ist.

Kurve II: Gerinnungsbeschleunigung bei krankhaft verlängerter Gerinnungszeit im Durchschnitt bei 5 Untersuchten. (Injektion von 4 ccm Vit. C i. v.).



Von großer Bedeutung, vielleicht auch für die innere Ursache der Gerinnungsstörung ist die Beobachtung im Falle Hemmerich, wo die Gerinnungsstörung mit schwindender Intoxikation des Körpers zurückgegangen ist.

Hier der Verlauf:

E. H. Familienanamnese o. B. Autounfall am 15. 1. 36. Oberschenkel- und Oberarmbruch. Tetanus.

Mittelgroßer Mann, Haut und sichtbare Schleimhäute blaß. Sehr nervöser Patient. Puls stark beschleunigt. Die Tetanusbehandlung wird vorgenommen.

Blutuntersuchung am 7. 10. 36.

0,5 ccm Proserocym
+ 0,5 „ Fibrinogen, gerinnt in 16 Minuten
+ 0,5 „ $CaCl_2$

+ 3 Tr. Luesleberextrakt
0,5 ccm Proserocym
+ 0,5 „ Fibrinogen,
+ 0,5 „ $CaCl_2$ gerinnt in 14¾ Minuten
+ 3 Tr. Plättchensuspension.

Blutbild: Hb 70%, Erythr. 3 620 000, F. I. 0,98, Leukoc. 7100, Bas. 1%, Eos. 1%, Stab. 6%, Seg. 81%, Lymph. 8%, Mono. 3%.
Blutungszeit: 5¾ Minuten. Thrombocyten 230 820.
Retraktion des Thrombus gelingt nicht.
Die Tetanusbehandlung wird mit hohen Dosen durchgeführt.
Starke Eitersekretion beim Verbandwechsel aus den Wunden.

21. 2. 36. Krampferscheinungen völlig geschwunden. Behandlung der Brüche wie üblich.

Blutuntersuchung am 10. 3. 36.

0,5 ccm Proserocym
+ 0,5 „ Fibrinogen,
+ 0,5 „ $CaCl_2$ gerinnt in 8 Minuten
+ 3 Tr. Luesleberextrakt

0,5 ccm Proserocym
+ 0,5 „ Fibrinogen,
+ 0,5 „ $CaCl_2$ gerinnt in 8½ Minuten
+ 3 Tr. Plättchensuspension.

Die weitere Auswertung oder Bestätigung dieser Beobachtung muß noch erwiesen werden. Dennoch ergibt sich, daß bei einer verhältnismäßig großen Anzahl Kranker Gerinnungsstörungen vorkommen.

e) Störung in der Bildung des weißen Thrombus.

Es handelt sich um die Krankheitsbilder der Thrombopenie und Thrombasthenie. Das dritte Formelement ist entweder in sehr geringer Zahl im Blut vorhanden, oder aber bei fast normaler Zahl von unterwertiger Leistungsfähigkeit beim Verschluß des Gefäßes. Der Verschluß des blutenden Gefäßes kommt nach Haym durch massenhaft agglutinierter Blutplättchen zustande, dem sogenannten weißen Thrombus. Dabei spielen Zahl der Plättchen und Fähigkeit zur Agglutination eine erhebliche Rolle. Ob das Krankheitsbild der Thrombasthenie zu Recht besteht ist unentschieden. Bei den Thrombopenien sind akute und chronische Thrombopenien zu unterscheiden, deren Ursache sowohl in einer gestörten Bildung der Thrombocyten im Knochenmark wie in einer gesteigerten Lyse in der Milz (Frank) liegt.

Oft beobachtete Zwischenfälle geben Anlaß bei jedem nicht rasch vorübergehenden Nasenbluten oder anderer Blutungs-

neigung (Magen, Darm) einen genauen Blutbefund aufzunehmen, der eine Erklärung des Krankheitsbildes gestattet.

Es kamen 5 Kranke zur Untersuchung, die deutliche thrombopenische Symptome hatten.

Hier die Ergebnisse:

B. M. Nach Ziehen von 4 Zähnen tritt Blutung auf, die eine Woche anhält.

1. 3. 36. Leichtes Nachlassen, bald tritt Blutung erneut auf. Tamponade. Blut rinnt langsam.

3. 3. 36. Injektion von 18 ccm S. St. i. v. Blutung steht nach 4 Stunden. Blutuntersuchung: Eryth. 4 360 000, Leukoc. 5200, Hb 78%, F. I. 0,9%.

Thrombocyten: 90 000. Weißes Blutbild. Neutrophile 70%. Lymph. 24%, Eos. 6%.

Blutungszeit: 5½ Minuten.

Blutgerinnungszeit: Normal.

2. Fall 2 ist wegen der gleichzeitig bestehenden Carcinomerkrankung bei den Blutgerinnungsstörungen, hervorgerufen durch Tumoren, aufgeführt.

3. M. N. Familienanamnese o. B. Früher angeblich gesund. Seit 7 Jahren leidet der Junge an intermittierenden Blutungen im Magen. Er bricht Blut und scheidet schwarzgefärbten Stuhl aus. Patient hat öfters Ascites gehabt.

Außerordentlich schmächtiger 17jähriger Junge. Haut gelblich. Kräftezustand stark reduziert. Herz und Lunge o. B. Leib weich, Milz palpabel, stark vergrößert, ist angeblich nach Röntgenbestrahlung zurückgegangen. Druckempfindlichkeit der Magengegend. Leber tastbar, zweifingerbreit unterhalb des Rückenbogens, Rand hart und fest.

Zur Klärung der Diagnose Blutuntersuchung am 14. 5. 36.

Blutbild: Hb 30%, Erythr. 2 240 000, F. I. 0,7, Leukoc. 3600, Stab. 8%, Segment 77%, Lymp. 11%, Monocy. 4%, Mikrocytose.

Blutungszeit: 10 Minuten.

Thrombocyten 66 160.

4. K. B. Großer kräftiger Mann, 25 Jahre alt, sehr blasse Gesichtsfarbe. Familienanamnese o. B. Nach einem Unfall beim Verladen von Kartoffeln, starkes Blutbrechen, das sich öfters wiederholt.

Verdacht auf blutendes Magengeschwür.

Am 28. 8. 36: Bluttransfusion von 750 ccm, Blutung steht. In der Nacht vom 29. 8. zum 30. 8. 1936 starkes Bluterbrechen. Blutung kommt trotz erneuter Transfusion von 700 ccm nicht zum Stillstand.

Entschluß zur Operation.

Blutbild: Hb 70%, Eryth. 2 620 000, F. I. 1,4%, Leukoc. 9400, Neutroph. 81%, Eos. 1%, Lymphoc. 18%.

Thrombocyten 70 000.
Blutungszeit: 4 Minuten.
Diagnose: Thrombopenie.
Operation in der Nacht vom 29. auf 30. 8. 1936. Es wird kein Ulcus gefunden, lediglich eine etwa stecknadelkopfförmige blutende Stelle an der kleinen Kurvatur im Corpusgebiet. Umstechung und Verschluß. Bluttransfusion + Cebion.
11. 9. 36. Wunde heilt glatt. Gesamtzustand stark gebessert.
Therapie: Cebion, Calcium Sandoz, Moccasin Snake venom.
Die Thrombocytenzahl ist in allen beobachteten Fällen stark herabgesetzt.

Die Blutungszeit ist bis zu 10 Minuten verlängert. Die Blutgerinnungszeit ist normal. Im Gegensatz zu diesem Befund liegen zwei Beobachtungen vor, wo neben bestimmten Symptomen eine Thrombopenie, Störungen der Gerinnung vorliegen.

Im Falle F handelt es sich um eine Störung, hervorgerufen durch das gleichzeitig bestehende Carcinom. Im anderen Falle kann eine Erklärung nicht gefunden werden. Da der Austausch der Gerinnungsanteile eine Störung des Proserocyms, Fibrinogens und der Plättchen ergibt, ist anzunehmen, daß die Ursache der Gerinnungsstörung nicht bei den Thrombocyten liegt, die trotz verlängerter Blutungszeit von 4¾ Minuten nicht wesentlich (150 000) verringert waren. Eine verlängerte Gerinnungszeit scheint also bei bestehender Thrombopenie durch gleichzeitig bestehende andere gerinnungshemmende Ursachen hervorgerufen zu sein.

Die nicht verlängerte Blutgerinnungszeit gibt keinen Anlaß, eine Störung im physikalisch-chemischen Gleichgewicht und damit eine Störung der Bildung und Retraktion des weißen Thrombus in dem Sinne anzunehmen, wie sie beim Ikterus beschrieben ist. Die mangelnde Funktion des Thrombus hat sicher allein Ursache in der geringen Zahl der Blutplättchen, wodurch kein genügend festes Gefüge zustandekommt, und so ein fester Verschluß des blutenden Gefäßes nicht erreicht wird.

Neben einer möglichst raschen und genauen Diagnose ist die Möglichkeit einer therapeutischen Beeinflussung von entscheidender Wichtigkeit. Zur Behandlung der Blutung bei der Thrombopenie werden die genügend große Bluttransfusion und die Milzexstirpation empfohlen. Daneben liefert die Behandlung mit Vitamin und Röntgenstrahlen, die reizend auf die Knochenmarksgewebe wirken, sowie gefäßverengende Präparate, gute Ergebnisse.

Der größten Beliebtheit erfreuen sich die Bluttransfusionen und die Milzexstirpation, die den größten Anstieg der Thrombocytenzahlen garantieren. Neben dieser Methode der Blutplättchensteigerung ist in den letzten Jahren eine gefällige Beeinflussung der Plätt-

chenzahl durch Vitamin C beobachtet worden (Martin und Schröder). Diesen Erfahrungen schließen sich die Ergebnisse des Verfassers an, der mit S. St. und einem amerikanischen Präparat, dem Schlangengift Moccasin Snake venom gute Erfolge hatte.

Die plättchensteigernde Tendenz des S. St. ist außerordentlich groß. Die genauen Angaben sind in Tabelle 4 niedergelegt, wo es sich um normale Plättchenzahlen und ihre Steigerung handelt. Gleiche Beobachtungen konnten leider an den eben beschriebenen Kranken nicht gemacht werden, da sie mit sistierender Blutung die Klinik verließen. Gute Ergebnisse hatte auch das Schlangengift.

Samuel M. Peck, M. D. Nathan Rosenthal, M. D. und Lowella M. D. Newyork berichten über eine Untersuchung von 50 Patienten im Laufe von 5 Jahren. Nach ihren Angaben war das Schlangengift in 22 Fällen von Erfolg und konnte eine Splenektomie ersetzen.

Die Behandlung nimmt längere Zeit in Anspruch und muß mit Sorgfalt durchgeführt werden.

Das Gift kommt in einer Verdünnung von 1 : 3000 in Gläschen zu 10 ccm Inhalt in den Handel und gelangt in einer Menge von 0,4 ccm subcutan zur Applikation. Die Injektion wird täglich wiederholt.

Da es keinen Einfluß auf die Gerinnungszeit des Blutes ausübt und lediglich in Fällen von Thrombopenie anwendbar ist und mir nur in einer Menge von 10 ccm zur Verfügung stand, soll das Ergebnis bei dem Kranken B. an dieser Stelle wiedergegeben werden.

K. B. Krankheitsverlauf s. oben.

Diagnose: Thrombopenitische Blutung.

Die Behandlung mit M. S. v. setzt am 9. 9. 36 ein, nachdem der postoperative Zustand stark gebessert ist.

Blutbild: Hb 39%, Eryth. 1 430 000, F. I. 1,49, Leukoc. 19 400, Eos. 1%, Jugendf. 1%, Seg. 77%, Lympho. 12%, Mono. 8%, Stab. 1%. Makroc., Poikilocyten, Anisoc.

Blutungszeit 4½ Minuten.

Thrombocytenzahl 70 000.

Moccasin Snake venom wird täglich zu 0,4 ccm subcutan injiziert.

Am 14. 9. 36 Thrombocytenzahl 170 000.

Blutungszeit: 4½ Minuten.

Am 19. 9. 36 Thrombocytenzahl 218 000.

Blutungszeit: 4 Minuten.

Am 21. 9. 36.

Blutbild: Hb 58¼%, Eryth. 3 070 000, F. I. 0,89, Leukoz. 7300, Seg. 6½, Eos. 3%, Bas. 1%, Mono. 5%, Stab. 2%, Lymphoz. 29%.

Blutungszeit: 3 Minuten. Gerinnungszeit: normal.

Thrombocytenzahl: 360 400.

Hier wird die Behandlung mit Moccasin Snake venom abgebrochen. Eine Nachuntersuchung am 29. 10. 36 ergibt eine Thrombocytenzahl von 323 400, also keine wesentliche Änderung.

Der Erfolg ist bis zum Tage ein guter und dauernder. Die Thrombocyten sind wohlgeformt und reichlich, das Mittel zur Behebung thrombopenitischer Zustände, zur Behebung der Plättchenkrise nach dieser Beobachtung und den angegebenen Fällen aus New York sehr wohl zu empfehlen.

II. Die Beeinflussung durch Haemostyptika.

Die Frage nach dem Wirkungsmechanismus einzelner Präparate wie Sango-Stop und Vitamin C berührt die Grundfragen der Lehre von der Blutgerinnung, sodaß es mir mit einigen Worten gestattet sei, die Brauchbarkeit der Bordet'schen Theorie im Lichte der gegenwärtigen Gerinnungsforschung darzulegen. Es sind im Blute vorhanden das Proserocym, das Fibrinogen, die Plättchen und die nötigen Kalksalze. Lenggenhager, der wohl die neuesten Ergebnisse auf dem Gebiete der Blutgerinnungsforschung herausgebracht hat, fand sämtliche Anteile in der Globulinfraktion der Bluteiweiße. Wöhlisch hat in Anlehnung an die klassische Theorie von Alexander Schmidt eine Gerinnungstheorie ausgearbeitet, die zwar Abänderungen an sich trägt, aber auch diese Anteile als im Blute vorhanden betrachtet. Vielleicht bedeutet seine Annahme insofern einen Ausbau, als er den fermentativen Charakter des Thrombins noch als eine unentschiedene Frage ansieht, ihn aber auch nicht besonders betont, sondern sich mehr einer chemisch-physikalischen Betrachtung des Gerinnungsvorganges nähert. Die Gerinnungsanteile gelten also auch heute noch als gefestigt. Stark dagegen umstritten ist die Art der Thrombokinase. Sie stammt nach Bordet aus den Blutplättchen und ist durch Alkohol ausziehbar. Er nennt sie Cytocym. Die Morawitz'sche Annahme der Gewebskinase kommt nach seiner Meinung für die Gerinnung bei durch Punktion der Vene gewonnenem Blut nicht in Frage, obwohl sie von stark gerinnungsbeschleunigenderNatur in der Wunde ist und durch die verletzten Gewebszellen gebildet werden soll. Im Gegensatz dazu steht Lenggenhager, der den Blutplättchen überhaupt keine Thrombokinasewirkung zuschreibt und diesen Stoff lediglich durch Gewebspreßsäfte (Strumapreßsaft) gewinnt. Diese Widersprüche und die Vermutung Riessers, die Wirkung des S. St. durch Förderung der Thrombokinase zuerklären, veranlaßten zu einer Reihe Versuche.

Die Tatsache, daß Lenggenhager seine Strumapreßsäfte aus sehr stark durchbluteten Organen gewann, führte zu der Überlegung, ob nicht dennoch auf dem Umwege über das Blut die wirksamen Stoffe in den Preßsaft gelangen konnten. Ausgeschaltet wurde diese Möglichkeit, wenn völlig blutgefäßfreie Zellen benutzt wurden, um einen Preßsaft herzustellen.

Zu diesem Zwecke wurde an Ochsenaugen die Hornhaut sorgfältig abgetrennt und in üblicher Art zu einem Preßsaft verarbeitet und mit destilliertem Wasser ausgezogen. Zum Vergleich wurden Luesleberextrakt und Plättchensuspension verwandt. Der Durchschnitt von 16 untersuchten Gerinnungsgemischen normaler und pathologisch veränderter Gerinnungszeiten war:

Ohne Thrombokinase	Luesleberxtr.	Plättchensusp.	Gewebs. S.
24 Minuten	13 Minuten	11½ Minuten	18 Min.

Die Wirksamkeit des Extraktes war unverkennbar aber sehr gering. Dies ist wohl auf den geringen Zellreichtum oder besser Zellsaftreichtum des Gewebes zurückzuführen. Aus der Blutbahn brauchte also die Substanz nicht zu stammen, die die Gerinnung so überaus stark beschleunigte.

Waren also tatsächlich nach der Annahme Lenggenhagers die Blutplättchen für die Thrombokinasewirkung in der Blutgerinnung nicht verantwortlich zu machen, so war es nicht verständlich, daß dennoch die Na Cl-Suspension der Blutplättchen, wie sie bei sämtlichen Versuchen hergestellt wurde, eine starke Beschleunigung der Blutgerinnung hervorrufen konnte. Entweder mußte es an dem Vorhandensein der corpusculären Elemente liegen, oder aber es war lediglich das Na Cl bei der Gerinnungsförderung wirksam.

Zur Klärung der ersten Frage sind von den verschiedensten Seiten Untersuchungen angestellt worden. Lenggenhager sieht die Wirkung der Blutplättchen lediglich in der Fähigkeit die Wunde zu verstopfen, oder aber durch Verklebung mit den ersten Fibrinfäden ein „Vorstadium" der Gerinnung herbeizuführen.

Schlesinger untersucht mit der Dunkelfeldbeleuchtung den Vorgang der Gerinnung und stellt Auftreten eines Fibrinfadens und Anlage der Blutplättchen an den Winkeln zweier zusammenstoßender Fäden fest. Er sieht bei Vermehrung eine Beschleunigung des Gerinnungsvorganges.

Ungeklärt blieb die Frage, ob die Zahl der Blutplättchen eine Wirkung auf die Blutgerinnung ausüben konnte. Es wurden Na Cl-Suspensionen mit verschiedener Anzahl von Blutplättchen hergestellt. Dies geschieht leicht, wenn man die 48 Stunden im Eisschrank gestandene Aufschwemmung in geeigneter Weise verdünnt.

So werden Suspensionen mit ca. 800 000, 600 000 und 100 000 Thrombocyten in ccmm erhalten.

Die Gerinnungsversuche fanden nun so statt, daß zu

0,5 ccm Proserocym
+ 0,5 „ Fibrinogen
+ 0,5 „ $CaCl_2$

3 Tr. Plättchensuspension mit 800 000, 600 000 oder 100 000 Plättchen in ccmm gegeben wurde.

Thrombocytenzahl	800 000	600 000	100 000
Gerinnungszeit:	8 Min.	9½ Min.	12 Min.

Die Gerinnungsbeschleunigung durch die Zahl der Plättchen ist zwar gering, aber deutlich. Ob lediglich durch Gegenwart der corpusculären Elemente eine raschere Zusammenfügung des Fibringerinnsels stattfindet, oder aber ob die Blutplättchen, wie Lenggenhager meint, einen Teil der Prokinase absorbiert halten und so eine Förderung der Thrombinbildung verursachen, ist unentschieden.

Abweichend von dieser Annahme steht die Beobachtung bei der Thrombopenie, wo in den meisten Fällen trotz stark verminderter Plättchenzahlen die Gerinnung normal ist. Die Gerinnungsförderung durch die Anzahl der Plättchen ist ja gering und kann sicher sehr leicht durch normale andere Gerinnungsanteile unterdrückt werden.

Klarer und unumstrittener ist der Einfluß der Blutplättchen auf die Bildung des weißen Thrombus in der Nachphase der Gerinnung, wo auch die Anzahl der vorhandenen Plättchen eine entscheidende Rolle spielt.

Konnten diese Ergebnisse etwas zur Klärung der gerinnungsfördernden Wirkung der Plättchensuspension beitragen, so mußten Versuche ohne Plättchen weiterführen.

Tabelle III der Gerinnungsförderung bei Verwendung von Luesleberextrakt, Plättchensuspension, Na Cl, Alkohol, Chloroform und Äther. (An Stelle von Thrombokinase).

Name	o. Pl. Min.	3 Tr. Plätt. Min.	3 Tr. Lu-le Min.	3 Tr. Na Cl Min.	3 Tr. Alkohol Min.	3 Tr. Chlorf. Min.	3 Tr. Äther Min.
Hering	14	8,75	15	8,75	7,25	7,75	8
Herlein	23,75	10	19,75	13,75	16,5	10	12,5
Ortloff	24	13,75	15	23	14	13	13
Lindner	21	13	14,5	20,25	15	12,75	16
Häbrich	20,5	10	16,75	11,75	17	7,75	8,25
Kleinzeller	22	13,75	21	21	9,75	9,75	14,5
Spießberg.	21	13,5	18	16,75	17,5	17	21
Gold	9	10,5	15	11	7,75	6	8,5
Cattus	19,5	19	26	22	15,75	14,25	17
Beyer	13	6,5	10,5	7,5	7,75	7	8,75

Die Art der Versuchsanordnung gestaltet sich so, daß die Gerinnungsgeschwindigkeit geprüft wurde:

1. ohne Plättchensuspension, d. h. im Bordet'schen Sinne ohne Thrombokinase, also nur mit 0,5 ccm Proserocym + 0,5 ccm Fibrinogen + 0,5 ccm $CaCl_2$.

Zur Überraschung gelang auch hier die Gerinnung in Zeiten, die Tabelle 3 zeigt.

2. mit 0,9%iger Na Cl-Lösung, und da der Luesleberextrakt in Alkohol verdünnt wurde, aus Analogie heraus,

3. mit 93%igem Alkohol.

Gelang die Beschleunigung der Gerinnung durch diese Stoffe, so mußten ähnliche chemische Substanzen ebenfalls Gerinnungsförderung im Sinne der Thrombokinase zeigen. Es folgten Versuche mit Chloroform und Äther.

Alle Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Die gerinnungsfördernde Wirkung des Na Cl wurde rein klinisch durch Kokoris, Athen, bestätigt, der sich durch Verwendung mit physiologischer Kochsalzlösung getränkter und dann ausgepreßter Tupfer die Blutstillung in vielen Fällen wesentlich erleichterte.

Ob es sich bei der Gerinnungsförderung durch diese Substanzen um eine Förderung im Sinne der Thrombokinase handelt ist nicht zu entscheiden. Wohl aber wurde gefunden, daß sie bei der Benutzung der Bordet'schen Gerinnungsmethode gut an Stelle der Thrombokinase, gewonnen aus den Blutplättchen, treten können.

Das Ergebnis läßt zwei Schlüsse zu: entweder die Thrombokinase ist in den Blutplättchen nicht vorhanden oder aber die gesamte Wirkung der angeblichen „Thrombokinase" beruht in einer Beschleunigung des Gerinnungsvorganges durch Fällen der Bluteiweiße (in vitro durch Chloroform oder Alkohol usw.) und damit einer Mobilisierung von Calcium durch teilweise Zerstörung der Eiweißkörper.

Zur Beeinflussung der Blutgerinnungszeit stehen seit neuester Zeit zwei Präparate zur Verfügung, die im letzten Jahre häufig zum Gegenstand experimenteller Untersuchungen gemacht wurden. Es sind dies Sango Stop, ein Pektinpräparat, und die linksdrehende Ascorbinsäure, das Vitamin C. In erheblicher Reihe von Kasuistik wurde die Gerinnungsförderung, sowohl in klinischer Beobachtung wie auch im Tierexperiment, festgestellt. Nicht dagegen bearbeitet wurde die Frage des Gerinnungsmechanismus dieser Präparate und die Brauchbarkeit bei den einzelnen mit Gerinnungsstörung einhergehenden Krankheitsbildern. Dies soll der Gegenstand folgender Betrachtung sein.

S. St. wird aus unreifen Äpfeln gewonnen und kommt in Ampullen zu 20 ccm in den Handeln.

Gohrbandt bediente sich bei den ersten Untersuchungen mit diesem Präparat der intramuskulären Applikation und stellt dabei keine mögliche Überdosierung fest. Er erwartet von der intravenösen Gabe noch bessere Erfolge. Diese Art von Injektion kam zur Anwendung bei dem größten Teil der eigenen Versuche.

Es wurden jeweils 20 ccm S. St. injiziert und die Gerinnungsprobe des Blutes nach 15 Minuten wiederholt. Unterstützt wurde diese Injektion durch perorale Gaben von 5%igem S. St., das in Flaschen zu 150 ccm erhältlich ist. Die Wirkung des S. St. war schon nach 15 Minuten sowohl im normalen als auch in krankhaft verzögert gerinnendem Blute überaus deutlich. Es zeigt sich deutlich, daß schon am nächsten Tage die Wirkung stark abgeschwächt ist und im Verlaufe von ungefähr 6 Tagen kehrt die Gerinnungszeit des Untersuchten zum Ausgangswert zurück. Die Gerinnungsbeschleunigung ist außerordentlich stark.

Weit mehr aber interessiert die Beschleunigung bei krankhaft verlängerter Gerinnungszeit (Kurve 1), die, im Gegensatz zu bereits bekannten Präparaten, überaus gut ist.

In ungefähr 50 Fällen wurde die Wirkung des Präparates auf seine therapeutische Brauchbarkeit geprüft. Klinisch und ebenso nach experimenteller Bestimmung der Blutgerinnungszeit folgt daraus:

1. bei der ikterischen Erkrankung ein vollständiges Versagen der Wirkung. Im beschriebenen Falle 1 trat sogar eine Verzögerung der Gerinnung ein, aus Gründen, die dann wahrscheinlich erscheinen mögen, wenn die Ergebnisse über den Wirkungsmechanismus mitgeteilt sind.

2. bei den Tumoren und septischen Erkrankungen ebenso wie beim Morbus Basedow eine Beschleunigung bis zu 45% Minuten post injektionem. In keinem Falle aller dieser Krankheitsbilder wurde ein Versagen des Präparates beobachtet, was umso erfreulicher ist, als bisher kein bekanntes Blutstillungsmittel ähnliches zu leisten imstande war.

Von Wichtigkeit sind die Schlüsse, die sich aus den Untersuchungen für die praktische Anwendbarkeit machen ließen.

Obwohl fast sämtliche Ergebnisse bei intravenöser Gabe erhalten wurden, so möchte der Verfasser doch vor dieser Applikation des S. St. entschieden warnen. Wohl ist die Wirkung eine weit schnellere als bei der intramuskulären Gabe, aber die Erfahrung zeigt, daß die intravenöse Injektion, hauptsächlich bei höheren Dosen, mit sehr starken Unwohlseinsgefühlen, starkem Brechreiz und zum Teil heftigen Schmerzen einhergeht. Bei einer Selbstinjektion wurden diese Schmerzen hauptsächlich in der Gegend des Aortenbogens und an der Teilungsstelle der Arteriae iliacae bemerkt. Da das Präparat, wie wir noch sehen werden, stark sauer ist, ist ebenfalls die Möglichkeit einer Übersäuerung des Blutes und damit ein

Versagen des Präparates viel leichter gegeben als bei intramuskulärer Gabe. Die raschere Wirkung ist leicht dadurch auszugleichen, daß entsprechend höhere Dosen 3—4 Stunden vor der Operation gegeben werden. Untersuchungen über die bestmögliche Dosierung empfehlen folgende Anwendung:

24 Stunden vor der Operation 2 Ampullen zu 20 ccm intramuskulär. Im Niederländischen Schrifttum (Feriz) werden Dosierungen bis zu 120 ccm Pektin empfohlen. Ich halte dies, wenn es sich um das gleiche Präparat handelt, für unmöglich, da damit eine solche Übersäuerung des Körpers stattfände, das dann die Wirkung durchaus negativ sein müßte.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß im S. St. ein Haemostypticum zur Verfügung steht, das da noch viel zu leisten imstande ist, wo andere therapeutische Maßnahmen ihren Zweck verfehlt haben. Ich möchte mich der Meinung Wichmann's gerne anschließen, daß im S. St. ein Präparat vorliegt, das den bisher im Handel befindlichen und zur Erhöhung der Gerinnbarkeit als Blutstillungsmittel angewandten Stoffen wesentlich überlegen ist.

Das Vitamin C, oder die links Ascorbinsäure, kommt in der Form des Redoxon-Roche und als Cebion „Merk", jeweils in Ampullen zu 2 ccm in den Handel. Die gerinnungsfördernde Wirkung ist von Böger und Schröder beobachtet worden und findet in diesen Untersuchungen eine Bestätigung. Die übliche Form der Applikation ist die intravenöse Injektion. Die Gerinnungsbeschleunigung ist groß, versagt aber leider bei ungeeigneter Dosierung aus Gründen, die erst später erkannt wurden.

Es wurden Gaben von 2 ccm, 4 ccm und 6 ccm angewandt. Die besten Ergebnisse sind bei 4 ccm oder 2 Ampullen Vitamin C zu finden, sie sind in Kurve 6 und 7 wiedergegeben. Häufig zeigt es sich, daß nach den ersten 15 Minuten eine Störung der Gerinnung vorhanden war, die sich aber rasch ausglich. Die Beobachtung und Ergebnisse der Anwendung bei den verschiedensten Krankheitsbildern sind durchaus die gleichen wie beim S. St., nur daß einesteils die Gerinnungsförderung nicht so hohe Grade erreicht wie beim S. St., und daß zum anderen die Wirkung nicht so lange anhält.

Die therapeutische Verwendbarkeit stößt in der Form der Verabreichung auf keine Schwierigkeiten. Es wurden nie Störungen beobachtet. Bei einer Gabe von 3 Ampullen oder 6 ccm Vitamin C war in keinem Falle eine Gerinnungsförderung zu erzielen, sodaß der Verfasser nach eingehender Untersuchung zu dem Schluß kommt, daß die Menge von 4 ccm zu einer Zeit die besten Ergebnisse der Blutgerinnungsbeschleunigung gibt. Die geringere Menge ist fast ohne Wirkung, während die höhere Dosis, wie es schon anderen Beobachtern aufgefallen ist, sogar zu weiterer

Störung der Blutgerinnung führt und somit glatte Versager in der therapeutischen Anwendbarkeit liefert.

Nicht zu gebrauchen ist das Mittel zur Bekämpfung der ikterischen Blutgerinnungsstörung, wo auch die beste Dosierung nichts zu leisten vermag.

Besonders günstig gestalten sich die Ergebnisse, wenn Vitamin C mehrere Tage hintereinander gegeben wird. Es läßt sich dann leicht eine noch längere Dauer der Gerinnungsförderung erzielen.

Im Vitamin C besitzen wir also ein Blutstillungsmittel, das bei günstiger Dosierung gutes zu leisten imstande ist. Hinzu kommt eine günstige Wirkung bei der Haemophilie, die von Böger und Schröder beobachtet wurde.

Neben dieser Förderung der Blutgerinnung zeigt das Vitamin C nach den Untersuchungen von Böger und Martin eine deutliche Vermehrung der Thrombocyten. Es war naheliegend, die gleiche Untersuchung mit S. St. anzustellen.

Es stehen zur Zählung der Thrombocyten 2 Verfahren zur Verfügung, die aber beide großer Mängel nicht entbehren.

1. Die Zählung im Ausstrich.

Es wurde die Technik nach Fonio angewandt, wie sie Frank wiedergibt. Dabei ist aufgefallen, daß die Höhe der Zahl sehr variiert, wenn der Ausstrich ungleichmäßig ist. Zur Vermeidung größerer Fehler ist es deshalb angeraten an möglichst verschiedenen Teilen, Rand — Mitte, Beginn und Ende des Ausstrichs zu zählen, besonders wenn geringe Plättchenwerte vorliegen. Zur Kontrolle wurde

2. die Zählkammermethode für das Gesamtblut benutzt, die aber wegen größerer technischer Schwierigkeiten und nicht minder größerer Genauigkeit bald wieder verlassen wurde.

Für die Klinik ist nach wie vor die Methode von Fonio zu empfehlen.

Die Ergebnisse sind von den 10 hervorstechendsten Fällen in Tabelle 4 niedergelegt. Es findet sich, daß die Wirkung des S. St. auf Blutplättchen außerordentlich intensiv ist, wohl weit größer als die des Vitamin C. Es war nicht nur die Zahl der Plättchen erhöht, sondern gleichzeitig wurde eine Veränderung in der Gestalt der Thrombocyten gefunden. Die sternförmigen, mit spärlichem Azurgranula versehenen Blutplättchen verschwanden nach Eintritt des durch S. St. verursachten Plättchenanstiegs und machten wohlgeformten rundlichen Thrombocyten Platz. Es kommt demnach bei der S. St.-Behandlung zu einer gesteigerten Plättchenbildung und Aufschwemmung jugendlicher Zellen.

Tabelle IV des Thrombocytenanstieges nach Injektion von S. St. I. m.

Name	Hb %	Erytr.	Leuko.	Chrombo.	Dauer Tage	Blut Zeit	Thrcyt	Form d. Pl.	ccm S.St
Hautsch	48	5240000	5300	149000	2,5	1,75	181000	groß rund	10
Schaub	100	5100000	8300	260100	2,5	1,25	270300	unver.	10
Moshäuser	98	4970000	7400	183890	2,5	1,25	248000	groß rund	10
Maier	92	4980000	8100	159360	2,5	1	621700	groß wohl-geformt	20
Rudolf	60	298000	20800	94300	2	1,75	4250300	groß	10
Weißbger	72	4100000	5600	125000	3	2	185000	unver.	20
Reißweber	82	3700000	7500	143500	3	1,25	348500	groß wohl-geformt	20
Grader	70	3550000	5600	102950	3	2	163300	sehr groß rund	10
Waghäuser	80	4000000	8800	128000	3	1,5	302000	rund	10
Baumeistr	70	3580000	5000	160200	3	1,25	184200	unver.	10

Ob es möglich ist, mit S. St. die Plättchenkrise einzuleiten, konnte in Ermangelung eines geeigneten Kranken nicht untersucht werden.

Über die mögliche Ursache dieser Wirkung beider Mittel, die Thrombocytenzahl zu heben, soll am Schluß im Zusammenhang näher berichtet werden. Aus diesen Erfolgen muß geschlossen werden, daß durch Vitamin C wie S. St. ein günstiger Einfluß auf das Knochenmark im Sinne einer gesteigerten Thrombocytenbildung ausgeübt wird.

Ein Einfluß auf die Bildung des weißen Thrombus oder die Beschleunigung der Retraktion desselben wurde nicht beobachtet.

Im Gegensatz zu Knosp, der bei der Injektion von Clauden neben der Gerinnungsförderung eine Verkürzung der Senkungszeit festgestellt und die Annahme von Frank und Hartmann bestätigt, nach der einer Verkürzung der Blutgerinnungszeit eine Verkürzung der Senkungszeit entspricht, wurde eine gleiche Beobachtung in keinem Experiment gemacht.

Alle diese Ergebnisse, sowohl in vitro als auch bei den Versuchen in vivo drängten zu einer Klärung des Wirkungsmechanismus dieser beiden Haemostyptica. Der Verfasser hielt es für angebracht, unmittelbar bei der chemischen Zusammensetzung der Präparate zu beginnen.

Untersuchungen mit S. St. in vitro. Die Untersuchungsreihe wie folgt:

Zu dem Gerinnungsgemisch

0,5 ccm Proserocym
+ 0,5 „ Fibrinogen, gerinnt nach 10 Min.
+ 0,5 „ $CaCl_2$
+ 3 Tr. Luesleberextrakt

wurden 0,1 ccm, 0,2 ccm, 0,5 ccm S. St. gegeben. Die Gerinnungszeiten waren in allen 3 Fällen verlängert und zwar bei Gabe von 0,1 ccm S. St. 12¾ Min., bei 0,2 ccm S. St. 22¼ Min., und bei

0,5 ccm S. St. kam das Gemisch erst nach 3 Stunden zum Gerinnen. Diese Versuche wurden an einer Reihe von Kranken mit Gerinnungsstörungen wiederholt und ergaben ein proportionales Verhältnis. Ebenfalls gleiche Ergebnisse zeigte die Zugabe von Plättchen des bestimmten Kranken anstelle des Luesleberextraktes.

I. K.

0,5 ccm Proserocym
+ 0,5 „ Fibrinogen,
+ 0,5 „ $CaCl_2$ gerinnt nach 24 Min.
+ 3 Tr. Plättchensuspension.
+ 0,2 ccm S. St.

0,5 ccm Proserocym
+ 0,5 „ Fibrinogen,
+ 0,5 „ $CaCl_2$ gerinnt nach 3 Stunden
+ 3 Tr. Plättchensuspension.
+ 0,5 ccm S. St.

Gerinnungszeit ohne S. St. bei Verwendung von Plättchensuspension 17 Minuten, bei Verwendung von Luesleberextrakt 15¾ Min.

Dieser Erfolg führte zu folgender Überlegung: Das angewandte Mittel S. St. kommt in den Handel, zum Zwecke der Injektion, in Ampullen enthaltend:

3%ige Lösung

Kolloide Polygalakturonsäureester	0,30	gr.
Calciumchlorid	0,01	„
Natriumchlorid	0,14	„

Es konnte demnach diese Verzögerung hervorgerufen sein durch 3 verschiedene Faktoren.

1. durch die Erhöhung des Calciumspiegels. Die Mengen sind so gering, daß dies nicht zu vermuten ist.

2. durch eine Erhöhung des Na Cl-Spiegels. Nach Csapo hemmt beim Gesamtblut $NH_4 > K > Na$. Der geringe Gehalt des S. St. im Na Cl läßt auch diese Ursache ausschließen.

3. durch den Gehalt an Polygalakturonsäureestern, die in einer Menge von 0,30 gr in der Ampulle enthalten sind und eine saure Reaktion des Präparates bedingten.

Eine Feststellung des pH-Wertes mit der Gaskette bei Gebrauch einer Chinhydron-Elektrode ergab einen Wert bei mehrmaliger Wiederholung von pH 3,6.

Die sehr starke Säurewirkung des S. St. rief eine Gerinnungsverzögerung hervor durch Senkung des pH-Wertes im Versuch.

Nach Kugelmaß und Zuns verläuft die Gerinnung zwischen pH 5 und pH 8 nur. Das Optimum liegt bei pH 7. Durch diese

Erfahrung veranlaßt, wurden pH-Bestimmungen des Gerinnungsgemisches vor und nach der Zugabe von S. St. vorgenommen:
pH normal 7,4.

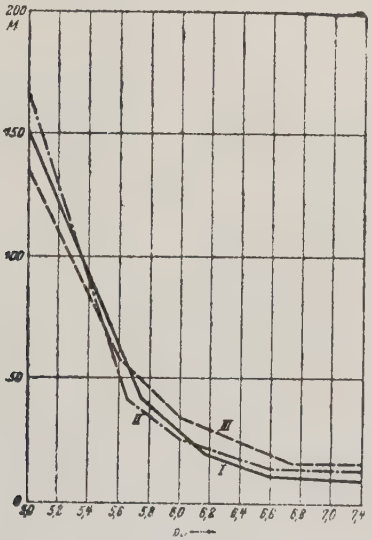
Versuch 1).
0,5 ccm Proserocym
+ 0,5 „ Fibrinogen,
+ 0,5 „ $CaCl_2$ pH 6,62
+ 3 Tr. Plättchensuspension.
+ 0,1 ccm S. St.

Versuch 2).
0,5 ccm Proserocym
+ 0,5 „ Fibrinogen,
+ 0,5 „ $CaCl_2$ pH 5,64
+ 3 Tr. Plättchensuspension.
+ 0,2 ccm S. St.

Versuch 3).
0,5 ccm Proserocym
+ 0,5 „ Fibrinogen,
+ 0,5 „ $CaCl_2$ pH 5,19
+ 3 Tr. Plättchensuspension.
+ 0,5 ccm S. St.

Diese Werte gingen parallel folgenden Gerinnungszeiten:
Versuch Gerinnungszeit 9¼ Minuten (normale Gerinnungszeit).
„ 1) „ 19 „
„ 2) „ 60 „
„ 3) „ 2 Stunden 55 Minuten.
Der Abfall des pH von normal 7,5—7,6 auf 5,7 bzw. 5,3 ist ein Zeichen für starke Ansäuerung des Gemisches bei großen Gaben und läßt die Gerinnungsverzögerung auch nach den Angaben Kugelmaß' vollkommen erklären.

Kurve (III) der Gerinnungsstörung in vitro
durch S. St. (II), Vitamin C (I) u. n/80 Citronensäure (III).



Zur Bestätigung dieser Annahme wurde die gleiche Versuchsanordnung mit n/80 Citronensäure und Milchsäure ausgeführt. Das pH dieser Säuren liegt bei pH 3,25 bzw. 3,95 im Mittel. Die Ergebnisse hatten in jedem Falle gleiche Verzögerung der Gerinnung und gleichen Abfall des pH-Wertes im Gemisch. Eine klare Übersicht geben die Kurven in Kurve 3, wo Kurve 1 der Zugabe von Vitamin entspricht, 2 der Zugabe von S. St. und 3 der Zugabe von Citronen- oder Milchsäure.

Bei allen Untersuchungen in vitro war aufgefallen, daß die Gerinnung zunächst einzusetzen scheint, aber dann eine plötzliche Hemmung erfährt. Die Fibrinfäden erfuhren im Gegensatz zum normalen Gerinnungsvorgang eine deutliche Auflockerung, sie setzten sich auf den Boden des Gefäßes ab und blieben beim Umschütteln deutlich locker. Die Auflockerung war umso stärker bei größeren Säuremengen und größeren Gaben des S. St. Diese Beobachtung drängte die Frage nach der gestörten Phase im Gerinnungsgemisch auf (Seite 12). Bei gleicher Versuchsanordnung wie bereits bei der Blutungsneigung beim Ikterus beschrieben, wo eine Störung des Thrombins und der Serocymbildung zu beobachten war, wurde ein gleiches Verhalten gefunden. Auch hier war nach der Bildung des Thrombins das S. St. ebenso wie die Säure ohne Einfluß auf den Gerinnungsablauf.

War diese Störung also hervorgerufen durch die Wirkung der Säure, im Gerinnungsgemisch, so mußte sie auch wieder aufgehoben werden können durch entsprechende Zugabe von Alkali. Es ist dies leicht und prompt gelungen und bestätigt die Richtigkeit der Annahme.

Gleich beweisende Ergebnisse mußten zu erwarten sein, wenn das Präparat vor der Zugabe zum Gerinnungsgemisch neutralisiert wurde. Es hatte auch dies den gewünschten Erfolg. Die Gerinnungszeiten kamen über die normalen Grenzen nicht hinaus.

Dieser Zyklus der Versuche wurde in gleicher Weise mit dem anderen Präparat, dem Vitamin C wiederholt.

Das pH dieses Mittels beträgt 6,2. Wie zu erwarten war, mußte eine größere Menge Vitamin C zugegeben werden, um den gleichen Säuregrad des Gemisches und damit die gleiche Gerinnungsstörung zu erreichen. Ist dieser Säuregrad im Gemisch festgelegt, so verläuft die Gerinnungsstörung in gleicher Art wie beim S. St. (Kurve 3). Es war so auch die Möglichkeit gegeben, gleiche Störung der Gerinnung in vitro zu erzeugen, die ebenfalls durch Alkalizusatz leicht zu beseitigen war. Es resultiert daraus:
die Gerinnungsstörung in vitro ist zu erklären durch eine Säurewirkung. Sie ist proportional dem Werte des pH nach der sauren Seite.

Sie ist zu beseitigen durch entsprechende Mengen von Alkali und durch Neutralisation der Präparate vor Zugabe zum Gerinnungsgemisch.

Es handelt sich beim S. St., Vitamin C, bei der Citronen- und Milchsäure um eine Verzögerung der Serocym- und Thrombinbildung.

Ganz im Gegensatz zu diesen negativen Ergebnissen in vitro war durch die Versuche und klinischen Beobachtungen von Gohrbandt, Sack, Feriz, Böger, Schröder und durch die eigene bereits geschriebene Kasuistik eine deutliche Förderung der Gerinnung in vivo zu finden.

Sollte der Mechanismus in vivo dem in vitro entsprechen, so war in dieser Richtung keine Klärung der inneren Ursache, der Gerinnungsförderung, zu erwarten. Es mußte also dem chemischen und physikalischen Charakter der beiden Präparate weiter nachgegangen werden, um so der analogen Wirkung, sowohl in der Gerinnungsstörung in vitro als auch der gerinnungsfördernden Tendenz in vivo näher zu kommen.

Während die chemischen und physikalisch chemischen Eigenschaften des Vitamin C bereits reichlich bekannt waren, ist in keinem Literaturnachweis über S. St. gleiches gesagt. Zur besseren

Übersicht seien die Eigenschaften des Vitamins C den gefundenen des S. St. gegenübergestellt.

S. St.	Vitamin C.
Säurewirkung pH 3,6	pH 6,2
Reduktionsvermögen: Fehl	
Lösung: stark positiv	stark positiv
Methylenblau: negativ	negativ
$AgNo_3$: positiv	positiv
Gerinnungsförderung bis zu 50%	bis zu 30%
Förderungsdauer 6 Tage	3 Tage
bei einmaliger Injektion v. 20 ccm S. St.	v. 4 ccm Vit. C.

Die Haupteigenschaften des Vitamins C (Willstaed), die saure Wirkung und das Reduktionsvermögen, waren also in gleicher Weise dem S. St. eigen. Es lag die Vermutung nahe, daß in diesem Präparat Vitamin C enthalten sei.

Mit Hilfe der Titrationsmethode nach Tillmanns, die auf die Reduktion des Farbstoffes Dichlorphenol-indophenol beruht und für Vitamin C spezifisch ist, wurde die Untersuchung ausgeführt. Der Vitamin C-Gehalt ist sehr gering, nur Spuren können mit der Methode angezeigt werden.

Für die Gerinnungsförderung kann also dieser Gehalt nicht herangezogen werden, es ergibt sich also auch kein Anhaltspunkt für eine spezifisch gerinnungsfördernde Wirkung der links Ascorbinsäure.

In dieser Feststellung erschöpfen sich die Möglichkeiten, im Blutstillungsmittel einen Faktor zu finden, der die Gerinnungsförderung bewirken soll, es sei denn, daß sich herausstellte, daß der gleiche Faktor in vivo eine andere Wirkung hatte als in vitro und die Wirkung dieser Präparate sich als eine „Säuregerinnung" erwies.

Lag diese Ursache vor, so mußte eine Injektion von reiner Säure in dem Organismus eine gleiche Wirkung hervorrufen wie diese beiden Mittel.

Injiziert man sorgfältig sterilisierte Citronen- oder Milchsäure vom pH 3,5 bzw. 9,93 intravenös, so zeigt sich, bis zu einer Menge von 1,5 ccm eine Förderung der Gerinnung (die Größe der Dosis ist individuell stark verschieden).

Es ist also ein Beweis geliefert für die Annahme, die Wirkung dieser Präparate ihrem Säurecharakter zuzuschreiben. Darin jedoch dürfte sich die Suche nach dem Wirkungsmechanismus nicht erschöpfen. Viel bedeutender war die Kenntnis von der Förderung des Anteiles, des Proserocyms, Fibrinogens, oder der Thrombokinase.

Patienten mit normaler Gerinnungszeit und normalwertigen Gerinnungsfaktoren wurde sowohl S. St. wie Vitamin C in verschieden hohen Dosen injiziert und nach bereits 30 Minuten die erste Kontrollentnahme gemacht.

Es ergab sich eine deutliche Förderung der Gerinnung bei 4 ccm Vitamin C und beliebiger Dosis S. St. Der Austausch der Gerinnungsfaktoren ante injektionem gegen die nach der Gabe des Präparates zeigt keine Förderung irgend eines Anteiles.

Anders dagegen verhält sich die Wirkung dieser beiden Mittel, wenn mehrere Tage hindurch mehrmals eine bestimmte Menge injiziert wird. Dafür mögen folgende Beispiele sprechen.

E. B. Gerinnungszeit ohne S. St.:

Bei Verwendung von Luesleberextrakt 11 Minuten.
„ „ „ Plättchensuspension 10½ Minuten.

Am 19. 5. früh 1 Ampulle à 20 ccm S. St., dazu 4stündlich 5 Eßlöffel S. St. per oral.

Am 20. 5. 1 Ampulle à 10 ccm S. St.

Gerinnungsprüfung am 21. 5.

0,5 ccm Proserocym
+ 0,5 „ Fibrinogen,
+ 0,5 „ $CaCl_2$ — ger. in 7 Min.
+ 3 Tr. Luesleberextrakt

0,5 ccm Proserocym
+ 0,5 „ Fibrinogen,
+ 0,5 „ $CaCl_2$ — ger. in 5 Min.
+ 3 Tr. Plättchensuspension.

Der Austausch des Proserocyms gegen Proserocym ante Injektionem ergibt eine Gerinnungszeit von 5½ Minuten, des Fibrinogens von 10 Minuten und der Plättchen von 6¾ Minuten.

Eine einwandfreie Beschleunigung der Gerinnung. Förderung bei Proserocym und Thrombokinase.

Vitamin C.

E. F. Gerinnungszeit ohne Vitamin C:

Bei Verwendung von Luesleberextrakt 17 Minuten.
„ „ „ Plättchensuspension 12½ Minuten.

Am 15. 4. früh 2 Ampullen Vitamin C
abds. 1 „ „ C
am 16. 4. früh 2 „ „ C
am 17. 4. früh 2 „ „ C

Gerinnungsprüfung am 18. 4.

0,5 ccm	Proserocym	
+ 0,5 „	Fibrinogen,	
+ 0,5 „	$CaCl_2$	gerinnt in 7 Min.
+ 3 Tr.	Luesleberextrakt	
0,5 ccm	Proserocym	
+ 0,5 „	Fibrinogen,	
+ 0,5 „	$CaCl_2$	gerinnt in 6½ Min.
+ 3 Tr.	Plättchensuspension.	

Der Austausch des Proserocyms gegen das Proserocym ante injektionem zeigt eine Gerinnungszeit von 7½ Minuten, des Fibrinogens von 15 Minuten, der Plättchen von 9 Minuten.

Eine deutliche Förderung der Gerinnung. Förderung des Proserocyms und der Thrombokinase.

Mehrmalige Injektionen von n/80 Citronen- und Milchsäure hatten das Ergebnis:

R. K. Gerinnungszeit ohne Säure, bei Verwendung von Luesleberextrakt 13 Minuten, bei Verwendung von Plättchensuspension 12¼ Minuten.

Am 16. 5. Injektion von 0,8 ccm Milchsäure.
Am 16. 5. abends 1 ccm Milchsäure
„ 17. 5. früh 1 „ „
„ 18. 5. früh 1 „ „
Gerinnungsversuch am 18. 5.

0,5 ccm	Proserocym	
+ 0,5 „	Fibrinogen,	gerinnt in 10 Min.
+ 0,5 „	$CaCl_2$	
+ 3 Tr.	Luesleberextrakt	
0,5 ccm	Proserocym	
+ 0,5 „	Fibrinogen,	gerinnt in 8 Min.
+ 0,5 „	$CaCl_2$	
+ 3 Tr.	Plättchensuspension.	

Der Austausch des Proserocyms ergibt eine Gerinnungszeit von 8 Minuten, des Fibrinogens von 10 Minuten und der Plättchen von 9 Minuten.
Es handelt sich um eine Förderung bei Proserocym und Thrombokinase.

Diese Versuche an verschiedenen Patienten, auch mit n/80 Citronensäure wiederholt, hatten in allen Fällen ähnliche Förderung der Blutgerinnung zur Folge. Förderung bei Proserocym und Plättchen.

Daraus folgt, daß durch mehrmalige Gaben von Vitamin C, S. St. und Säuren eine Förderung des Proserocyms und

der Thrombokinase erreicht wird, wobei auf eine noch tiefere Erklärung in gegenwärtiger Unkenntnis der Bildungsstätte des Proserocyms Verzicht geleistet werden muß.

Eine Erklärung der Wirkungsursache fordert weiterhin der Anstieg der Thrombocyten durch Injektion von Vitamin C und S. St. Von der gleichen Annahme wie bei der Gerinnungsförderung durch diese Mittel ausgehend, wurde Milchsäure und n/80 Citronensäure injiziert und die Zählung der Thrombocyten vorgenommen. Handelte es sich bei diesen Präparaten um eine Säurewirkung, so mußte auch durch diese unspezifische Säure ein Anstieg der Plättchen zu erreichen sein.

Bei einmaliger Injektion konnte kein Anstieg gesehen werden.

Mehrmalige Injektionen dagegen hatten einen Anstieg der Thrombocyten zur Folge, wenngleich der Erfolg weit geringer war als bei Gabe der Präparate.

Wenn es auch gelungen ist, durch Säure einen leichten Anstieg der Thrombocyten zu erreichen, so möchte der Verfasser diese Frage noch als unentschieden ansehen.

Weitere Versuche müssen in dieser Richtung weiterführen.

Schrifttum.

Schlößmann, Die Hämophilie, Enke 1930.
Wöhlisch, Erg. Physiol. 28, 443, (1929).
Frank, E., Die hämorhagischen Diathesen. Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe, Bd. II. (1929).
Mackuth, Über die Nachphase der Gerinnung. Zeitschrift für Chirurgie 1933. Bd. 241, S. 619.
Seifert, Brun's Beiträge 1928, Bd. 145, S. 268.
Falk, G. H. Gedda u. Gothini, Handbuch der Nahrungsmittelchemie, Julius Springer, 112 (1935).
Kappis u. Mackuth, Klinische Beobachtungen und Untersuchungen zu den Störungen der Blutstillung. D. Zeitschrift für Chirurgie 1930, Bd. 228.
Kugelmass, J. N., Sur l mec de la coag du sang. Soc. Biol. 87, 802, 887, 1000. (1922).
Adler u. Jablonski, Klinische Wochenschrift (1924), 1124.
Lenggenhager, Neues über die Blutgerinnung. Acta medica Helvetia, (1935) Bd. I H. 5.
— Das Wunder der spontanen Blutstillung. MM.W. 1935) S. 2067.
Allen, M.M.W. (1911) 24.
Gram, Acta med. scand. 56 107, 1922.
Knosp, Klinische Wochenschrift, 7, (1909).
Kokoris, D. Zentralbl. für Chirurgie Nr. 15.
Schlesinger, E., Die Physikalischen Grundlagen der Blutgerinnung. D.M.W. (1911) S. 1161.
Böger, A. u. Martin, W., M.M.W. 1936 I Nr. 6.
Böger, A. u. Schröder, H., M.M.W. 1934 Nr. 35 S. 1335.
Gohrbrandt, E., Archiv f. klin. Chirurgie, Kongr. Bd. 183.
Feriz, H., Nederlandsch Tijdshrift voor Geneeskunde 1936.
Sack, G., Klin. Wschr. 1935, Nr. 43, S. 1536—1538 I Nr. 6.
Rieser, O., Klin. Wschr. 1935, Nr. 27, S. 958—961.
Petren, Acta chirg. scand. (Stockh.) 58, 488, (1925).
Morawitz, Erg. d. Physiol. 1905 Bd. 4 S. 307.
Wichmann, Arch. f. klin. Chirg. Kongr. Bd. 183.
Fonio, A., Die Gerinnung des Blutes, im Handbuch der normalen und pathol. Physiologie. Bd. 6 T. I. S. 307 (1928).
Csapo, Blutgerinnung und Hofmann'sche Ionenreihen. Bioch. Zschr. 334 (1925).
Böger, A., Über Hämophilie, Münchn. Med. Wschr. 1935 Nr. 31, S. 126.
Cuns und Barre, J la, Const. du cytocyme etc. Soc. Biol. 1107 (1921) S. A.
Willstaed, Klin. Wschr. 1935, Nr. 48, S. 1705.
Peck, M. Samuel, M. D. Rosenthal, Nathan M. D. und Lowella Erf, M. D. Newyork, The Journal of the American Medical Association. May 23, 1936, Vol 106, Nr. 21.
Risak, Erwin, Wien, Die Fibrinopenie. Zschr. f. klin. Med. Bd. 128, H. 6, S. 1235.

Lebenslauf.

Ich, Eduard Baumann, wurde am 16. August 1912 in Steinheid/Thür. geboren. Die Aufbauschule besuchte ich 6 Jahre in Hildburghausen/Thür. 1933 bezog ich die Universität in Jena, um Medizin zu studieren. Nach bestandenem Vorphysikum im Frühjahr 1934 und Physikum im Sommer-Semester 1935 besuchte ich die Universität in Würzburg. Meine Militärzeit diente ich in Heilbronn/Neckar ab. Seit Herbst 1930 bin ich in den Gliederungen der Partei (HJ, SA) tätig, seit 1937 Mitglied der Partei.

An dieser Stelle sei es mit gestattet, Herrn Prof. Dr. Seifert für die Übernahme des Referates zu danken.

Dem inzwischen verstorbenen Herrn Prof. Dr. Kappis bleibt mein wärmster Dank für die reichen Anregungen beim Anfertigen der Arbeit und für die freundliche Überlassung des Themas.

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe, nur unter Benutzung der angegebenen Literatur angefertigt habe.

Eduard Baumann.